

特集2

生命にひそむ 分解の秘密を読み解く

「オートファジー」研究を先導する2人に聞く

細胞内のたんぱく質などを分解し再利用する「オートファジー（自食作用）」への関心が高まっている。その研究でノーベル賞有力候補にも名前が挙がった東京大学の水島昇教授と、その右腕として活躍してきた久万亜紀子助教に、オートファジーのメカニズムや機能に潜む生命の不思議などについて聞いた。

論文引用の多さから 授与される特別な賞

—ノーベル賞の有力候補者の証とも言われるトムソン・ロイター引用栄誉賞を昨年受賞されました。まず感想をお聞かせください。

水島 大隅良典先生（東京工業大学特任教授）とダニエル・クリオンスキー先生（ミシガン大学教授）との共同受賞で、私まで一緒に選んでいただいたことを喜んでます。この賞は、論文がどれくらい他の論文で引用されたかが選考の出発点になっています。授賞式のときに、「トムソン・ロイターが選んだのではなく、同じ分野で論文を書く科学者の総意が、賞に結び付いています」とうかがい、とても光栄に思いました。

久万 水島さんが、ということももちろんですが、オートファジーという分野が選ばれたことがなにより嬉しかったです。

水島 確かに、お世辞などでなく客観的にこの分野が選ばれたことはすごいことですね。私がこの分野で研究を始めた1997年には、1年間に数本の論文が発表される程度で、生物学の研究者でもオートファジーを知らない人が多かった。そのころから研究してきた者としては、感無量です。

久万 お三方ともオートファジー研究の最先端を走り続けてきたすごい研究者な

久万 亜紀子 <ま・あきこ>

東京大学大学院医学系研究科
分子細胞生物学専攻 生化学・分子生物学講座
分子生物学分野 助教

1998年、北里大学薬学部卒業。2003年、総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了。同年、さきかけ「タイムシグナルと制御」研究領域グループメンバー。04年より東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所研究員、06年SORSTのグループメンバー、07年日本学術振興会海外特別研究員、10年より東京都医科歯科大学歯学総合研究科細胞生理学分野助教、12年より現職。同年よりさきかけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」研究領域の研究員。

のですが、身内の先生がノーベル賞の有力候補とはやはり驚きでした。

きっかけとなった 二人三脚

水島 久万さんは、世界で初めて、オートファジーに異常があるマウスの研究をした立役者です。

私が所属していた岡崎国立共同研究機構（現・自然科学研究機構）の大隅先生の実験室では、基本的に酵母が研究対象でしたから、特定の遺伝子を壊したノッ

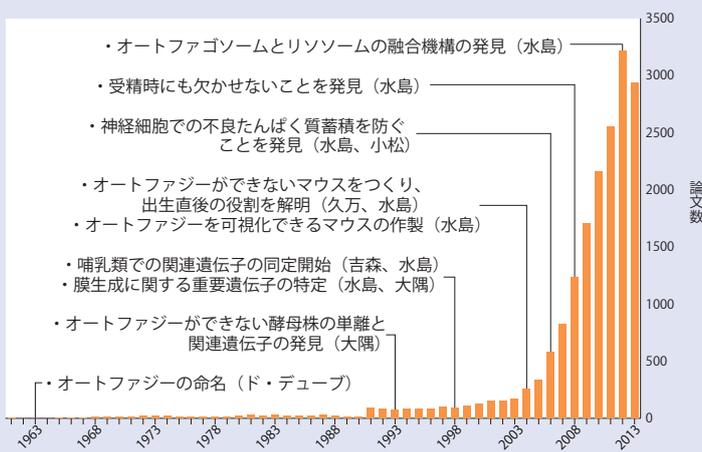


水島 昇 <みずしま・のぼる>

東京大学大学院医学系研究科
分子細胞生物学専攻 生化学・分子生物学講座
分子生物学分野 教授

1991年、東京医科歯科大学医学部卒業。96年、東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。同年、日本学術振興会特別研究員（PD）。98年より岡崎国立共同研究機構（現・自然科学研究機構）基礎生物学研究所非常勤研究員、助手を経て、2004年より東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所室長。06年より東京医科歯科大学歯学総合研究科細胞生理学分野教授。12年より現職。99～02年にさきかけ「素過程と連携」研究領域、02～05年にさきかけ「タイムシグナルと制御」研究領域、06～08年にSORST（発展研究）の研究員。

クアウトマウスは使えませんでした。そこで、千葉大学の徳久剛史教授と幡野雅彦助教（当時）の協力でオートファジーに関連するAtg5遺伝子を壊したマウスを作製してもらいました。でも岡崎でそのマウスを調べる訳にはいかないのです。当時JSTには研究者を雇える「ポストドク参加型」のさきかけ制度があって、ちょうどそれに採択された頃だったので、相談の末、学位を取ったばかりの久万さんとチームを組んで、1年間千葉大学で集中的にマウスの解析をしてもらうことになりました。その結果が結実した2004年の論文によって、オートファジー研究が一気に加速しました（p.9グラフ参照）。遠隔の研



オートファジーに関する論文数の推移と主な発見。この十数年で論文数が急増した。研究者別論文引用数では上位10位中6名が水島さんをはじめとする日本人だ。

データ提供：トムソン・ロイター Web of Science®



岡崎時代。前列右から3人目が大隅先生、2列目右から3人目が水島さん、4人目が久万さん。

究体制を認めてくれたさきがけの柔軟なシステムには感謝しています。

久万 それまでは酵母や培養細胞を材料としていてマウスを触ったことさえなかったんで、お話をいただいた時は、果たして解析ができるのか不安でした。

水島 久万さんは私も負けるくらいの観察力を持っていましたから、それはあまり気にしていませんでした。自分が直接見なくても大丈夫だと信頼していましたね。生物実験は観察が欠かせませんが、そのときに余計な先入観がじゃまして、真実を見誤ることがあります。その点、久万さん

は知識や予断をちゃんと切り離すことができる。マウスでの研究が初めてだったことも、うまく働いたのかもしれない。

久万 観察するときに先入観を持たず、まずは比較対象との違いだけに集中して、見える限りの情報を慎重に読み取ろうと心掛けています。マウスはオートファジーができないと生まれて半日ほどで死にます。オートファジーは栄養不足をきっかけに活発におきるようになりますが(p.10下図)、出生直後の仔マウスは一生のうち最大の飢餓だ!と気づき、実際にオートファジーが活性化しているのを観

察した時は、興奮しました。

水島 見落としそうなところはたくさんあったはずですが、あの頃は久万さんに見えたものをつぶさに説明してもらって、ずいぶん長電話しましたね。

研究人生は師匠次第

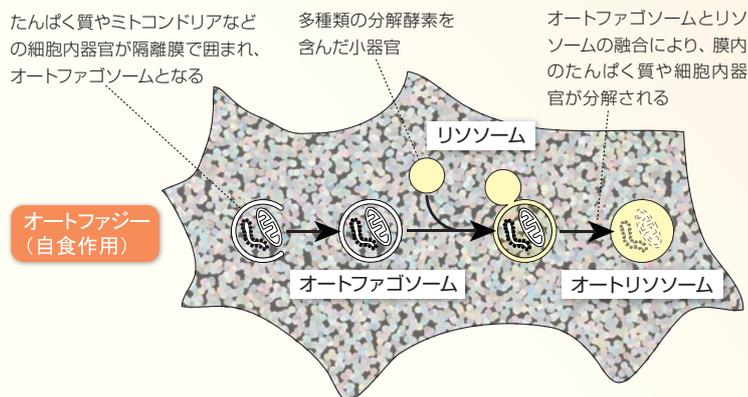
—水島先生は、元々臨床医だったようですが、どのようなきっかけでオートファジーの研究に携わるようになったのですか。

水島 医学部の学生時代から、特定の臓器より、全身に働くものが好きで、特に新陳代謝に興味を持っていました。酵素などが体内で生合成されることは習うものの、その材料がどこからもたらされて、合成されたものが最終的になぜなくなるの

細胞内のリサイクルシステム「オートファジー」

生命を構成する生体分子で最も量が多く、生命活動の基本になっているのがたんぱく質だ。ひとの体内では何万種類ものたんぱく質がくられ、さまざまな働きを担っている。成人の体内では、1日に160～200グラムのたんぱく質がアミノ酸から合成されている。ところが食

事から摂取するたんぱく質やアミノ酸の量は、1日に60～80グラム程度にすぎない。材料となるアミノ酸の多くは、すでに体内にあるたんぱく質を分解、再利用したものなのだ。そのリサイクルの主要なシステムの1つが、細胞内にあるものをなんでも飲み込んで分解する仕組み、オートファジーだ。



細胞内でおきるオートファジーの模式図

オートファジーに使われる分解酵素は強力で、普段は「リソソーム」という小さな器官にしまわれている。図のように、細胞の中で脂質が集まって膜となり、たんぱく質やミトコンドリアなどの小器官を包んで「オートファゴソーム」が形成される。これがリソソームと合体し、取り込まれた小器官などがその酵素によって分解される。この仕組みがあることで、生物は飢餓状態に陥っても体内リサイクルでしのぐことができ、新生児やさなぎなどの時期に重要な働きをしていることがわかっていく。また、細胞に入り込んだ細菌や機能不全をおこした細胞内小器官などを分解浄化する働きもある。オートファジーは健康な生命に欠かせない機構なのである。



研究室で談笑する2人。「お互いに頑固ですね。水島さんはとにかく理詰めでこだわりが強い。研究室でお花見に行った時に、文字通り花の観察だけして帰ってしまった時にはびっくりしました」（久万さん）、「久万さんはどちらかというとフィーリング派ですね」（水島さん）。

かは誰も教えてくれませんでした。未解明だったのです。でも、調べる手がかりがまったくなく、そのまま臨床の道に進んで免疫の勉強をしていました。そんなとき、大隅先生の酵母でのオートファジーに関する論文に出会って、「これだ!」と思いました。すぐに大隅研究室の門を叩き、変わり種好きの先生に非常勤研究者として置いていただきました。

久万 私の場合は、大隅先生の研究者としての資質に惹かれて来ました。修士課程は金沢大学で細胞周期の研究をしていましたが、博士課程で移籍しなければならなくなり、当時お世話になった先生から「大隅先生は生粋の研究者で、新しい分野を切り拓く人だから、そういう師匠のもとで学ぶことは大きな財産になるよ」と勧められました。当初オートファジーのことはよく知りませんでしたが、実際に「研究は楽しむもの」を地でいっている大隅先生の研究室で、その面白さに魅せられていきました。

水島 当時はまだオートファジー研究が盛んではなく、事前に学ぶべきことが少なかったので純粋に楽しめたように思います。多くの研究成果が積み重ねられている今だったら、敷居が高いと感じたかもしれません。

久万 私も同じです。ずば抜けた観察力と独特の視点で本質的に大事なことを見極める

大隅先生のもとで学び、水島さんと一緒に仕事をさせてもらいながら、知識になる前の発見を数多く目の当たりにできて、本当にワクワクしました。例えば、オートファジーが働き始めると蛍光たんぱく質が光るようにしたマウスの観察では、6時間ほど絶食させるとオートファジーが全身でおこるのが見えます。飢餓に対して生物の体は本当にうまく対応するのだなと感心します。

水島 2人とも大隅先生に受けた影響は大きいですね。飢餓に対する応答は、生物のとても基本的な仕組みですが、ほんの十数年前までほとんどわかっていませんでした。オートファジーそのものは50年ほど前に発見されていましたが、大隅先生によって関連遺伝子やオートファゴソームを光らせるたんぱく質が発見されるまで、その仕組みはほとんど調べようがなかったのです。その後の15年でさまざまなことが徐々に解明されてきてお

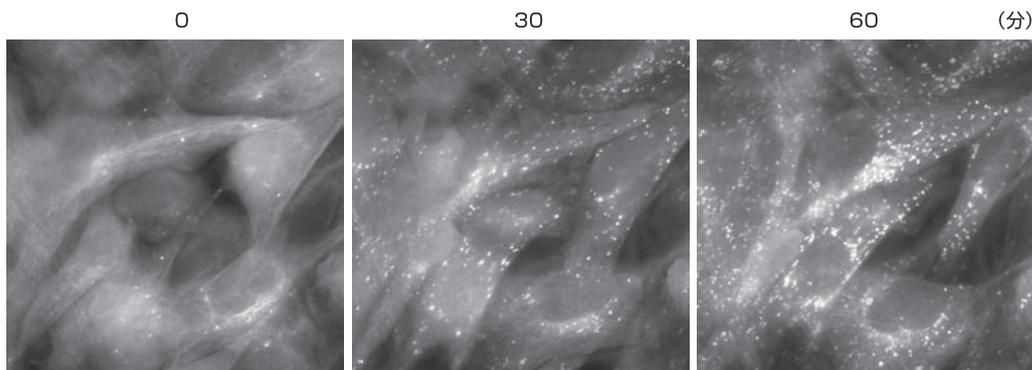
り（p.9グラフ参照）、私自身も2004年のAtg欠損マウスのほか、2006年には異常たんぱく質の分解浄化（p.11右下図）、2008年には受精時の役割を報告することができました。

「さきがけ」人脈は一生の宝

—JSTの「さきがけ」に採択されて研究を進めてきましたが、さきがけはどんな研究制度でしたか。

水島 私は2回採択されましたが、実は最初の採択時は非常勤研究員の任期が終わる瀬戸際で、さきがけ専任研究者となったおかげで、なんとかオートファジー研究が継続できました。当時はいずれも研究領域が幅広く、最初の領域は生命の営みの各過程とそのつながりを対象とし、生物学の研究者なら誰でも応募できそうなほど広く、ウナギやミカヅキモの専門家までいました。2度目も生老病死などのタイミングがかかわる生命現象を理解する領域で、生物学ならどんな分野にも当てはまります。そのため、さきがけで出会った研究者の多くは、普段、学会などでは会えない異分野の人ばかりでした。そんな仲間たちと切磋琢磨しながら研究を進められたことが得難い財産となっています。

久万 当時連れられていった領域会議で、水島さんが研究室とはまるで違った表情を見せていたのが印象的でした。また、10年ほど前に、制度の廃止が検討されていた時に、みなさんが「さきがけをなくしてはダメだ」と熱く議論する場に居合わせたこともありました。さきがけが存続



オートファゴソームが光るマウスの培養細胞を用いて可視化されたオートファジー。細胞を飢餓状態にすると、急速にオートファジーがおこり、1つの細胞内で100個ものオートファゴソームが見られるようになる。オートファジーは、単に日常的な代謝のみならず、飢餓への応答や発生、さらには各組織に特化した特殊な役割を果たしている可能性がある。



電子顕微鏡がとらえたオートファゴソーム形成の瞬間。ミトコンドリア(中央V字形)が、白く見える隔離膜(中央左上)に取り囲まれようとしている。(撮影:岸千絵子)

してくれてよかったです。

水島 彼らはかけがえのない研究仲間ですからね。日本中に一生もの人脈ができて、研究の原動力となっています。最近では各領域の目指すところがより具体的になりましたが、どうですか。

久万 私の研究領域には、昔ほどではないかもしれませんが、バラエティに富んだ分野の研究者が集まっています。ショウジョウバエや女王バチを扱う人もいれば、ハダカデバネズミの長寿命の謎に取り組んでいる人もいます。領域会議で、そんな異分野の話聞くことで、研究の世界が広がりを持って見えてきて、いい刺激になっています。

水島 採択されてから1年になりますが、

何かと大変だったでしょう。

久万 特に半年ごとの領域会議では、各分野の先端を行く先生方を相手に進捗を発表するのですが、その緊張は半端ではありません。しかし、的確なアドバイスがたくさん頂けるので、本当に勉強になります。この3年間で、研究者として大きく飛躍できるのではないかと、自分自身でも楽しみです。

水島 大いに期待しています。

役割は見た 仕組みの解明はこれから

——オートファジー研究の現状と今後をどうお考えですか。

久万 オートファジー研究は大きく分け

て、その仕組み、役割、そして、病気との関わりで分類できると思います。役割については飢餓に対する応答や、細胞内の浄化機能が解明されつつあり、だんだんと全体像が見えてきたので、6合目くらいでしょうか。

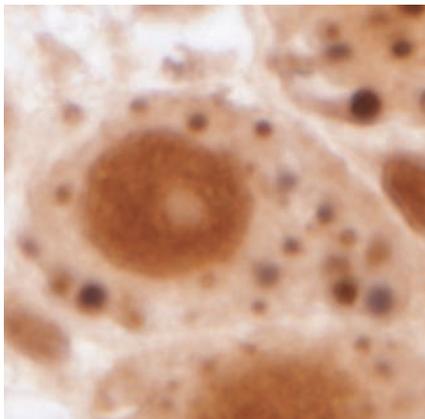
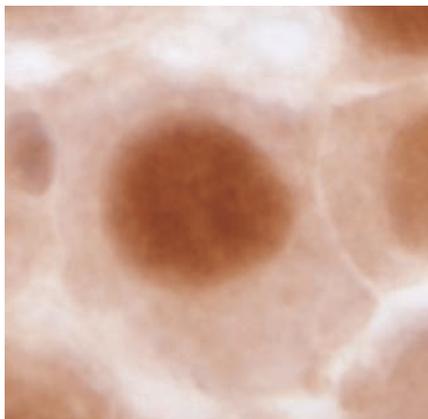
水島 役割はようやく及第点というところですね。一方で、病気に関わる研究は、ノックアウトマウスができたことで盛んに研究されるようになりましたが、これもまだまだこれからです。それでも、がんやアルツハイマー病との関わりも明らかになってきていますので、近い将来、病気の治療につながるかもしれません。

それらの基盤となる仕組みについては、そもそも私たちのように取り組んでいる人が全体の1%程度に過ぎないのですが、おそらく3~4割しか明らかになっていません。分解する対象を膜が包んでいくメカニズムすら、いまだに完全にはわかっていないのです。

久万 大隅先生のおかげで、日本は仕組みに関する研究が強いです。私の場合は、動物個体でのオートファジー、特に飢餓への応答に興味があります。ただし、それは単細胞生物の酵母と違ってとても複雑です。一口に「飢餓状態になるとオートファジーがおきる」といっても、臓器によっても違いがあります。お腹がすくとどうやってオートファジーが活性化されるのか、きちんとはわかっていません。このときのオートファジーが、何をしていたのくらい重要なのかも、よくわかっていません。さきがけでは、これらの問題に取り組んでいます。

反対に、水島さんの研究は幅広いですね。研究室のメンバーそれぞれがまるで違う題材を扱っているので、大変ですが面白いです。

水島 いろいろなことに興味があり、オートファジーの仕組みや役割の解明だけでなく、病気との関わりにも手を広げています。幅広いテーマに取り組んで全体を見渡すことで、最終的にオートファジーの根本的な原理に迫るのではないかと考えています。これからも他のラボではできない研究で、オートファジーを網羅的に明らかにしていきたいですね。



オートファジーの浄化作用。オートファジーができないマウスの神経系細胞(右)では、異常たんぱく質が細胞内に蓄積したが、正常マウス(左)では、オートファジーによって細胞内が浄化されている。