

JSTnews

未来をひらく科学技術

総力特集 オートファジーが拓く新世界

11

November 2021



03

総力特集 オートファジーが拓く新世界

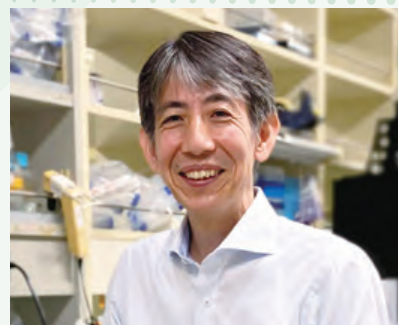
60年にわたる研究の軌跡 現在地と見えてきた展望

04 たんぱく質の構造を解明
液-液相分離が反応のカギ

07 多様な機能を発見し実用化
健康で長生きできる社会へ

10 mRNAの分解に選択性
疾患との関連解明に期待

11 ショウジョウバエに着目
筋細胞の再構築で新発見



12

ムーンショット特別インタビュー 2050年を描く 第3回

AIロボットが暮らしを支える相棒に
人と共に成長し、自律的に学習・行動



14

NEWS & TOPICS

乾燥耐性と生産性を両立
植物に作用する化合物発見 ほか



16

さがける科学人

誰でもいつからでも研究は始められる
海洋研究開発機構 地球環境部門 副主任研究員
藤田 実季子



JSTは、シンクタンク機能、研究開発、産学連携、次世代人材育成、科学と社会との対話など、多岐にわたる事業を通じて、持続可能な開発目標（SDGs）の達成に積極的に貢献していきます。



編集長：安孫子満広
科学技術振興機構（JST）広報課
制作：株式会社伝創社
印刷・製本：株式会社丸井工文社

総力特集 オートファジーが拓く新世界

60年にわたる研究の軌跡 現在地と見えてきた展望

オートファジーは、2016年に東京工業大学の大隅良典特任教授がノーベル生理学・医学賞を受賞したことで一躍有名になった、細胞内を浄化するシステムだ。現在では、多様な分野から研究者が参画し、体内のさまざまな現象がオートファジーと関連することを見いだしている。そこで今回の特集では、約60年にわたるオートファジー研究の軌跡や最新の研究成果をたどりながら、今後の展望に迫る。

「この分野は、大隅先生の発表の前と後で、プレ大隅とポスト大隅の2つに大きく分けられると言ってもいいでしょう。そのぐらいインパクトのある成果でした」と語るのは、東京大学大学院医学系研究科の水島昇教授だ。水島さん自身も大隅博士の論文をきっかけに、医学の道からオートファジー研究の世界に飛び込んだ1人で、現在はERATO「水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト」の研究総括として、この分野を牽引する。

オートファジーは「自食作用」とも呼ばれ、酵母から人に至るまで真核生物が共通で持つ仕組みの1つだ。異常なたんぱく質の蓄積を防いだり、細胞が飢餓状態になるとたんぱく質を分解しリサイクルしたりして、生体内の環境を一定に保つ働きを担っている。現象自体は1960年頃に発見されていたが、当時は電子顕微鏡によって観察する以外の手段がなく、メカニズムの解明には至っていなかった。

ブレイクスルーは、2016年のノーベル生理学・医学賞の対象となった、大隅博士の研究だ。細胞小器官の1つである液胞に注目し、酵母の分解機能の解明に挑んでいた大隅博士は、1992年に光学顕微鏡でオートファジーの現象を観察したことを発表し、翌93年にはオートファジーを起こせない15種類の変異株を単離したと報告した。これをもとに、オートファジーに必要な遺伝子や、オートファジーの役割が明らかになり、研究が大きく進展した。

ポスト大隅で研究が進んだ現在でも、

わかっていないことは多いという。「医療への応用研究にも期待は膨らんでいますが、培養細胞や実験動物を使った実験でさえ、オートファジーが起こっているかを確認するのは難しいのです。今後のオートファジー研究には生物学や医学だけでなく、人工知能の研究者などの参加も重要になってくるでしょう」と語る。大きく進展しながらも、まだまだ未解明の課題が多いオートファジー研究。今回の特集では、現在地とその展望を明らかにしたい。

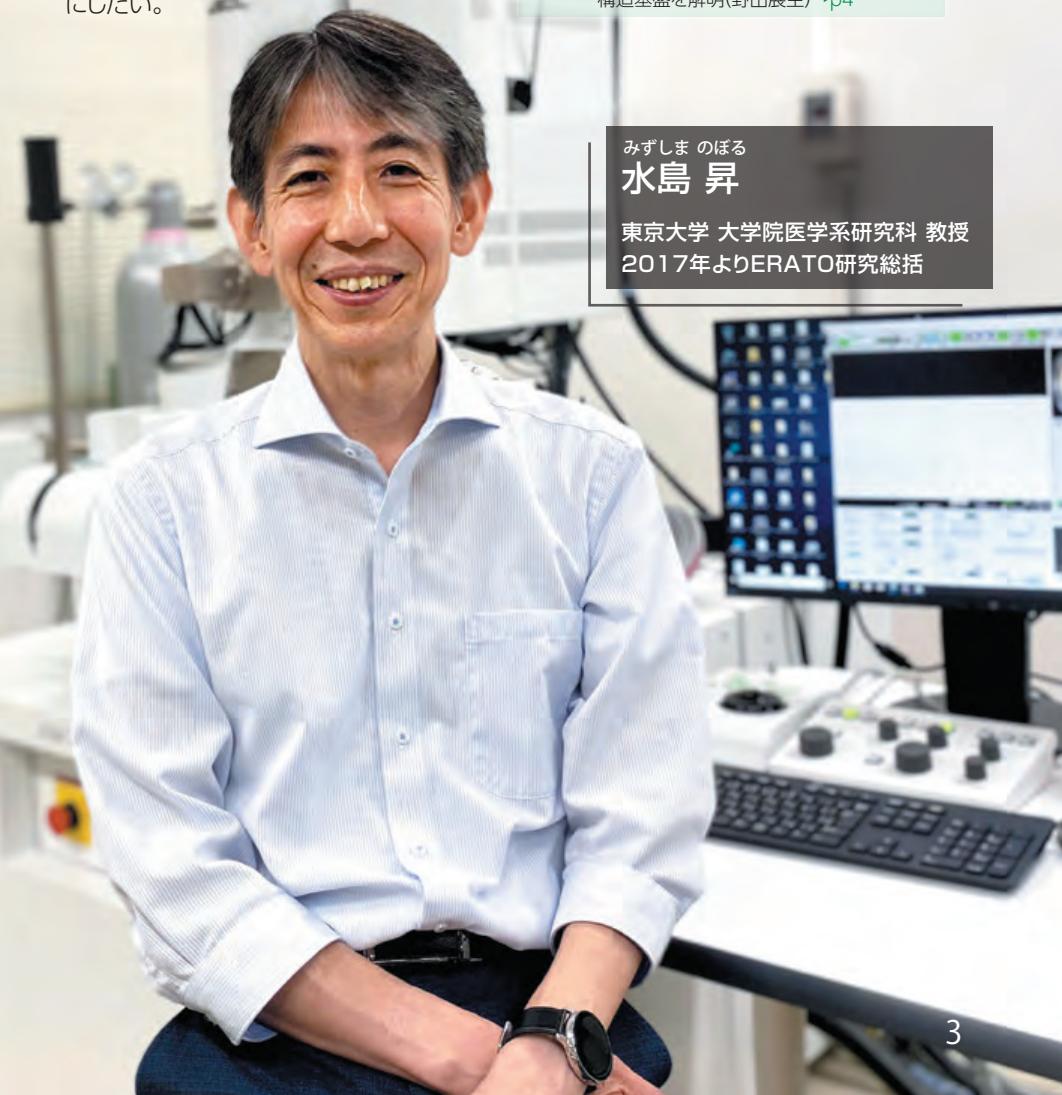
オートファジー研究の歴史

1963年	オートファジーの命名(ド・デュープ)
1992年	酵母でオートファジーを初めて観察(大隅)
1993年	オートファジーができない酵母株の単離(大隅)
1998年	哺乳類での関連遺伝子の同定開始(吉森保、水島)
2000年	オートファゴソームのマーカーたんぱく質「LC3」の発見(吉森)→p7
2004年	オートファジーができないマウスをつくり、出生直後の役割を解明(水島) オートファジーを可視化できるマウスの作製(水島)
2006年	神経細胞での不良たんぱく質蓄積を防ぐことを発見(水島、小松雅明)
2009年	オートファジーに対して抑制的に働く「ルビコン」を発見(吉森)→p8
2007年	米国でリンソーム阻害剤のがん臨床試験開始
2016年	ノーベル生理学・医学賞受賞(大隅)
2019年	オートファゴソーム形成の主要プロセスの構造基盤を解明(野田展生)→p4

みずしま のほろ

水島 昇

東京大学 大学院医学系研究科 教授
2017年よりERATO研究総括



総力特集 オートファジーが拓く新世界

たんぱく質の構造を解明
液-液相分離が反応のカギのどぶお
野田 展生微生物化学研究所 構造生物学研究部 部長
2013年よりCREST研究代表者
(2013~19年、20年~)共同研究から異分野へ
現象解明にのめり込む

オートファジーは体内のたんぱく質をリサイクルするシステムだが、なんでも分解するわけではない。分解対象となる物質を「オートファゴソーム」と呼ばれる脂質の膜構造物に包み込んでから分解する(図1)。つまり分解するものとしないうものを、オートファゴソームで包む際に分別している。このオートファゴソーム形成の仕組みに注目するのは、微生物化学研究所構造生物学研究部の野田展生部長だ。野田さんはCREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」研究領域の「多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス」でも研究代表者を務める。

野田さんとオートファジーの出会いはポストドク時代までさかのぼる。大学院ではたんぱく質の結晶にX線を照射して構造を調べるX線結晶構造解析を専門としていたが、博士号取得後、結晶を作らずに核磁気共鳴(NMR)でたんぱく質の構造解析を行っていた北海道大学大学院薬学研究科の稲垣彦彦教授(当時)の研究室で博士研究員となった。

野田さんは当時をこう振り返る。「たんぱく質の構造解析を通じて生命現象に

迫りたいと考えていました。しかし結晶でたんぱく質の構造がわかって、体内にいるときや反応時に構造が変わることもあり、生命現象との間には大きなギャップがあると感じていました。このままでいいのかと悩み、もう少し実際の現象に近い動的な状態を観察できる手法を学ぼうと思いました」。そして、野田さんがNMRによる溶液状態での構造解析の文化に感化されていた頃、稲垣研究室に東京工業大学の大隅良典特任教授から共同研究の申し出があった。

オートファジーに関わる多くのATG遺伝子を発見した大隅博士は、遺伝子の機能解明に向けて、稲垣さんに共同研究を打診し、ATG遺伝子を作るAtgたんぱく質の構造を野田さんが調べることになった。「お恥ずかしい話ですが、共同研究するまで、オートファジーという言葉も知りませんでした。急いで勉強してみたところ、これが実に興味深い現象で、一気にのめり込みました」と振り返る。当時は細胞小器官やたんぱく質の分解、再生に関わることはわかってはいたが、その仕組みはほとんど解明されていなかった。しかも、関わっ

ている遺伝子が多く、取り組みがいのある生命現象だと感じたという。

袋の材料を運ぶたんぱく質
内部に巨大な疎水性の空洞

こうして野田さんのオートファジー研究は始まった。アミノ酸が鎖状に連なって合成されるたんぱく質は、配列が規定する固有の立体構造を取り、それが機能を規定している。当時ほとんどわかっていなかったAtgたんぱく質の構造と機能の解明を目指し、野田さんはAtgたんぱく質の結晶を作って構造解析を試みた。多くのAtgたんぱく質は特定の立体構造をとる領域に加えて、構造を持たずに揺れ動く「天然変性領域」と呼ばれる領域を併せ持つため、結晶化は難しかった。そこで野田さんは天然変性領域を

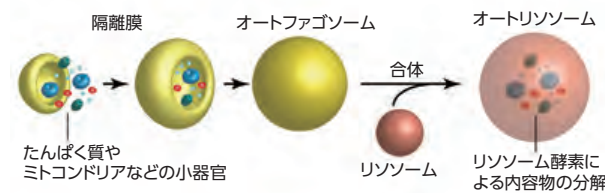


図1 オートファジーでは、初めに細胞の中で脂質が集まって膜を作り、たんぱく質やミトコンドリアなどの小器官を包んだ「オートファゴソーム」を形成する。これが、オートファジーに使われる分解酵素を内包した「リソソーム」と合体し、取り込まれた小器官などがその酵素によって分解される。生成したアミノ酸を体内でリサイクルして飢餓をしのいだり、細胞に入り込んだバクテリアや機能不全を起こした細胞小器官などを分解浄化したりする。

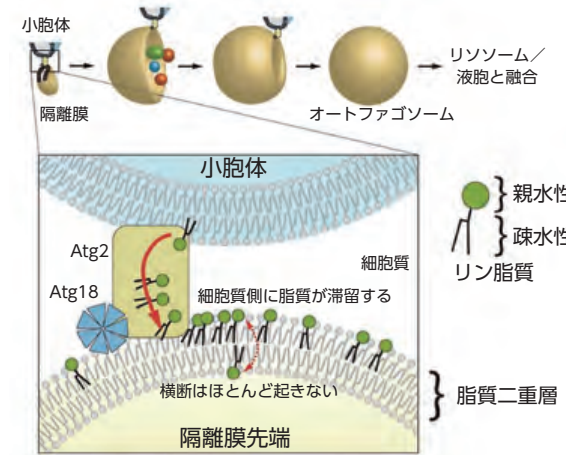


図2 オートファゴソーム形成過程の模式図。オートファジーが誘導されると、細胞質中に隔離膜とよばれる膜構造が突如出現する。それが分解対象を包み込みながら伸展し、閉じてオートファゴソームとなる。隔離膜が伸展するために必要なリン脂質はAtg2が小胞体から供給するが、それだけでは隔離膜の細胞質側の層に脂質が溜まり、膜が伸展しない。

削ることで結晶を作ること成功し、次々と構造を決定していった。

そして最後に残った難題が、主要なAtgたんぱく質の中で最も大きいAtg2と、唯一の膜たんぱく質であるAtg9だった。Atg2は脂質結合たんぱく質Atg18と複合体を形成し、オートファゴソームの前駆体である隔離膜に結合することはわかっていた。その後、17年に電子顕微鏡解析で、こん棒状の形で長さ20ナノ(ナノは10億分の1)メートル程度であることが明らかになった。野田さんは部分的な結晶化に成功すると、19年に構造を解析し、中心に巨大な空洞を持つことを確かめた。

この空洞内はほぼ疎水性アミノ酸で構成されていたことから、野田さんは脂質と結合すると考えた。リン脂質との複合体の結晶化を試みたところ、狙いは見事的中し、空洞にリン脂質を取り込んだ状態で結晶化することに成功した。これにより、Atg2はオートファゴソームを作るために必要となるリン脂質を小胞体から引き抜いて運んでくる役割を担う、脂質輸送たんぱく質であることが明らかになった(図2)。

一方、オートファゴソームは脂質二重膜でできた袋状の器官である。二重膜の細胞質側の外層のリン脂質をAtg2が運んできても、内層の脂質が無ければ二重膜を伸展することはできない。そこで野田さんは、役割が不明だった膜たんぱく質のAtg9に着目した。Atg9の構造

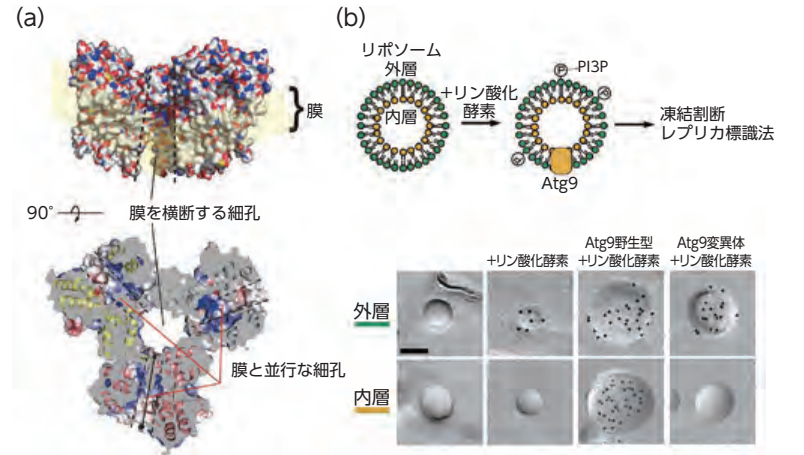


図3 Atg9の構造と脂質スクランブル活性。Atg9は三量体を形成し、中心に膜を貫通する細孔と、それぞれの分子に膜と並行な細孔が存在する(a)。それらがつながることで脂質の通路を形成している。Atg9はリポソームの外層のPI3P(リン脂質の一種)を内層に移動させる活性を持っているが、その活性は細孔の変異体により阻害される。黒のドットはPI3Pの分布を表す(b)。

を調べるために結晶化に労力を注いだが、結晶が得られない状況が長らく続いた。その突破口となったのが、CRESTの同じ領域に参画していた東京大学大学院医学系研究科の吉川雅英教授との共同研究だ。吉川さんの専門であるクライオ電子顕微鏡を用いることで、Atg9の立体構造が確定した。Atg9はAtg2と同様に疎水性の空洞を持つことがわかり、脂質を運ぶ働きがあるのではないかと野田さんは考えた。

試験管内で人工の脂質膜を用いてAtg9の機能を確認し、外層と内層の間で脂質を運ぶ働きを持つことを示した(図3)。さらに脂質が入る空洞を形成するアミノ酸が変化するように変異させると、酵母ではオートファゴソームができないことも確かめた。「Atg2とAtg9が協力し、オートファゴソームを形成していたことがわかりました。全く予想していなかった仕組みに大変驚きました」と語る(図4)。

逆転の発想が転機
相分離で機能を発現

たんぱく質の構造から機能に迫ることを長年続けていた野田さんだったが、論文に掲載するために描いた模式図を見ていた時に、たんぱく質が天然変性領域を介して集まることで機能を発現するのではないかと気付いたという。「構造解析からたんぱく質の機能を明らかにし

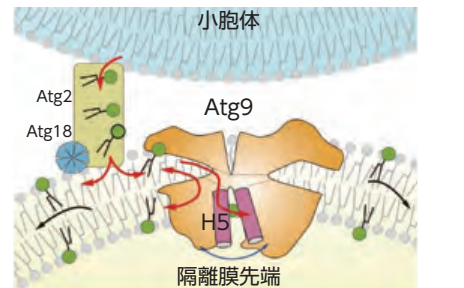


図4 Atg2とAtg9によってオートファゴソームの脂質二重膜が形成される様子。Atg2は小胞体膜と隔離膜をつなぎ、小胞体膜に含まれるリン脂質を隔離膜の細胞質側の層へと輸送する。Atg9はAtg2、Atg18とともに隔離膜先端に局在し、Atg2が輸送したリン脂質を反対側の層へと移動させることで、隔離膜の伸展を達成する。

ようとしていたので、その邪魔になる天然変性領域は長年無視していました。しかし逆転の発想で、たんぱく質が機能できる状態になるためには、邪魔だと思っていた領域こそが重要だと感じたのです」。調べてみると、2009年にドイツの研究グループが、細胞内で特定のたんぱく質が周囲とは異なる液相へと分離、濃縮する「液-液相分離」という概念を報告し、その後天然変性領域が液-液相分離に関わっていることが相次いで報告されていた。

過去の研究で、大隅博士も飢餓状態に置かれた酵母ではオートファゴソームができる前に、Atgたんぱく質が1カ所に集まることを発見し、機能は不明ながら「プレオートファゴソーム構造体(PAS)」と名付けていた。野田さんは液-液相分離を経てできた液滴とPASが似ていることから、液-液相分離の概念でAtgたんぱく質を調べ直すことにした。

多様な機能を発見し実用化 健康で長生きできる社会へ

よしもり たもつ
吉森 保

大阪大学 大学院医学系研究科／生命機能研究科 教授
2017年よりCREST研究代表者

哺乳類にも共通すると証明 分野が盛り上がるきっかけに

オートファジー研究は関連する遺伝子群やメカニズムが明らかになるにつれて、さまざまな病気の治療への応用を期待する声も高まっている。オートファジーの基礎的な研究の成果を実用化までつなげようと試みているのは、大阪大学大学院医学系研究科／生命機能研究科の吉森保教授だ。現在はCREST「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」研究領域の「オートファジーによる細胞外微粒子応答と形成」の研究代表者を務めている。

大学院生の頃から哺乳類の細胞を対象に細胞生物学を研究してきた吉森さんは、東京工業大学の大隅良典特任教授に誘われたことがきっかけで、オートファジーの研究を始めたという。「当時、ちょうど大隅先生が自然科学研究機構基礎生物学研究所で研究室を立ち上げることになり、助教授にと声を掛けていただきました。30代にさしかかり、自分のライフワークとなる研究テーマを探していました。お話を聞いて、やる価値のある仕事だと直感しました」と振り返る。

当時、大隅博士は酵母でオートファ

ジーに関わる14の遺伝子を発見したばかりで、まだ大きな盛り上がりを見せているとはいえない状況だった。しかし、この現象は生物にとって根源的な機能だろうと確信し、哺乳類の細胞を研究していた吉森さんを招いた。これで研究対象が酵母から哺乳類に広がった。この採配は見事な中し、2000年に吉森さんはオートファジーに関連するたんぱく質を哺乳類でも発見し、基本メカニズムが全ての真核生物に共通する細胞内の浄化・リサイクルシステムであることを示したのだ。

吉森さんが発見したのはLC3という酵母のAtg8たんぱく質に相当するオートファゴソーム膜結合たんぱく質だ。またLC3は他のオートファジー関連たんぱく質群により脂質化し、オートファゴソームに安定に存在できることが明らかになった。今ではオートファジーの検出マーカーとして世界中で広く用いられており、オートファジー研究が大きく盛り上がるきっかけを作った。

有害な物質を見分けて排除 免疫にも関連することを示す

オートファジーが病原性バクテリアを排除することを示したことも、吉森さん

の重要な成果の1つだ(図1)。それまでは飢餓状態になったときに、栄養を確保するためにたんぱく質を分解する機能が知られていたが、この発見をきっかけに免疫にも関連する機能であることが明らかになったからだ。さらに研究を進めると、細菌だけでなく、さまざまな細胞にとって有害な物質を選択的に排除していることがわかってきた。

一般に細胞の外から内に取り込まれた物質は、エンドソームと呼ばれる細胞小器官に取り込まれ、選別されている。病原菌も同様に、エンドソームに取り込まれるが、その膜を破って細胞質に逃げようしたり、自己のたんぱく質を送り込むために穴を開けたりするという。吉森さんはこの様子をつぶさに観察したところ、細菌を包むエンドソーム膜が損傷するとユビキチン化と呼ばれるたんぱく質修飾



図1 細胞内に侵入したA群レンサ球菌を捕捉するオートファゴソームの電子顕微鏡写真

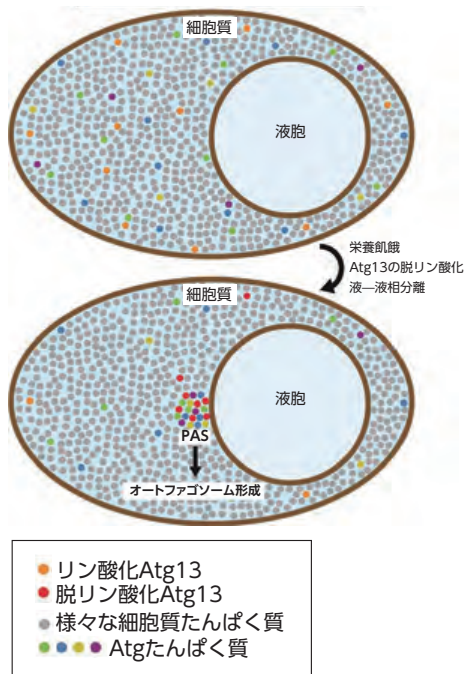


図5 液-液相分離によるPAS形成の模式図。栄養豊富な条件では、Atgたんぱく質は細胞質中に分散しており、細胞質を満たしているさまざまなたんぱく質と混ざり合っている。栄養飢餓になりAtg13が脱リン酸化されると、Atg13は他のAtgたんぱく質とともに液-液相分離して液胞膜上に新たな液相(液滴)を形成する。この液滴がPASの実体であり、液滴からオートファゴソームの形成が進行する。

会議で共同研究者との出会い 新たな解析手法を駆使し成果

野田さんはまず、Atgたんぱく質がどのような状態で働いているかを調べることにした。細胞質中での状態を見る場合には、構造解析ではなく顕微鏡を用いた観察が中心となる。蛍光顕微鏡を導入したものの、研究室内には顕微鏡の専門家はいなかった。試行錯誤の日々の後、なんとか基礎的なデータをそろえることに成功した。

栄養豊富な状態ではリン酸が結合して分散していたAtg13が、栄養飢餓にさらされると脱リン酸化し、液胞膜のすぐそばに集まって、周辺のたんぱく質をつなぎ止め、PASができることを確認した(図5)。こうして形成されたPASが融合して球形になるなど、液体の性質を示すことがわかった(図6a)。しかしそれを証明するためにはより正確なダイナミクス情報を得る必要があり、野田さんは顕微鏡の専門家との共同研究を検討していた。

出会いの場となったのは、JSTが主催した、他の研究グループと交流できる

勉強会だった。「最先端のバイオイメージング技術を持つ東京大学大学院理学系研究科の岡田康志教授から、オートファジーに興味があると声を掛けていただきました。以来、共同研究が続いています」と語る。

岡田さんとの共同研究では、蛍光顕微鏡を使い、細胞質中でひも状構造を持つAtg13の動きを調べた。その結果、Atg13はPAS内部にいるときも、細胞質にいるときと遜色のない運動性を持つこと、すなわちPASが液体の性質を持った液滴であることが証明された。

さらに詳しくPAS内のAtgたんぱく質を観察しようと、野田さんはCRESTの領域会議で面識を得た金沢大学ナノ生命化学研究所の安藤敏夫特任教授にも共同研究を依頼した。高速原子間力顕微鏡(高速AFM)を開発し、たんぱく質の動態を直接観察する技術を持つ安藤さんの下に通っていたところ、またもや人の縁に恵まれたと語る野田さん。「運よく安藤研究室でポスドクをされていた能代大輔さんが次のポストを探していたので、私の研究室に来ていただきました。おかげで、研究室内で高速AFMによる観察が可能になりました。最新機器を使いこなせる人材は本当に重要です」と強調する。

試験管内でPASを再構成し顕微鏡で観察したところ、細胞内と同じように互いに融合する様子が観察された(図6a、b)。続いて再構成したPASを高速AFMで観察した結果、PASの内部でAtgたんぱく質は特徴的な構造を保持した状態でランダムに動く様子が見られた(図6c)。こうして野田さんは共同研究で最新の解析手法を駆使し、Atgたんぱく質が集まって液-液相分離してできた液滴がPASの正体であることや、液-液相分離がオートファジーを直接制御していることを明らかにした。

研究室でも異分野融合 若手がもたらす新たな息吹

液-液相分離がオートファジーを直接制御するという野田さんの発見は、それまでは一部の分野に偏って研究されて

きた液-液相分離が、さまざまな生命現象に関わっていることを想起させる。「液-液相分離はとても興味深い現象です。これまでの知見を生かして、より高次の生命現象である睡眠やウイルス感染などの研究にも着手したいと考えています」と今後の展望を語る。液-液相分離という視点を加えることで、未知とされてきた現象の解明に期待が高まる。

研究室にいる人材の多様さも、野田さんの研究の広がりを支える重要な要素だ。新しいメンバーを迎え入れる際には、なるべく専門分野が重ならないようにしてきたといい、まさに研究室内では日々、異分野融合で研究が進んでいる。「ここでは、誰もがその道の唯一の専門家です。新しいことを学ぶだけでなく、経験を生かせるので、やりがいを持って研究に打ち込めていると思います。若手研究者には、ぜひ積極的に異分野に飛び込んでほしいですね」とエールを送る。

新たな分析手法や機器の導入で一気に研究が進むことも珍しくない。それぞれの専門分野で培った経験や知識を積んだ若手研究者が、研究室に新たな息吹をもたらし、大きな成果が生み出されることもあるだろう。次世代のオートファジー研究者たちのボーダーレスな活躍にもぜひ期待したい。

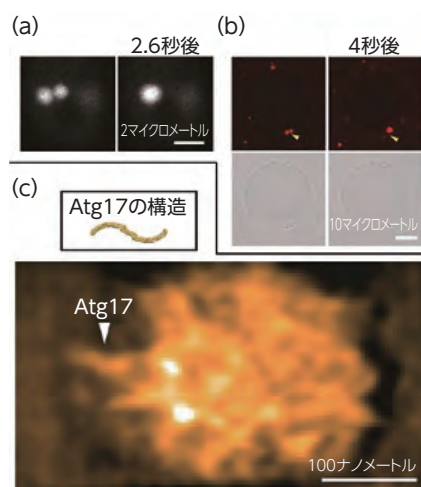


図6 蛍光顕微鏡および高速AFMで撮影した液滴(PAS)の画像。酵母細胞内でPAS同士が融合して球形になる様子(a)。Atg13に融合させた蛍光たんぱく質の蛍光で観察した。巨大リボソーム膜上でAtgたんぱく質液滴が融合する様子(b)。上の写真2枚はAtg13の蛍光像を、下の2枚は微分干渉像を示す。高速原子間力顕微鏡によるAtgたんぱく質液滴の観察結果(c)。液滴にはAtg13とともに液滴形成に働くS字型のAtg17がランダムな向きで存在している様子がわかる。画像はFFTバンドパスフィルター処理をしている。

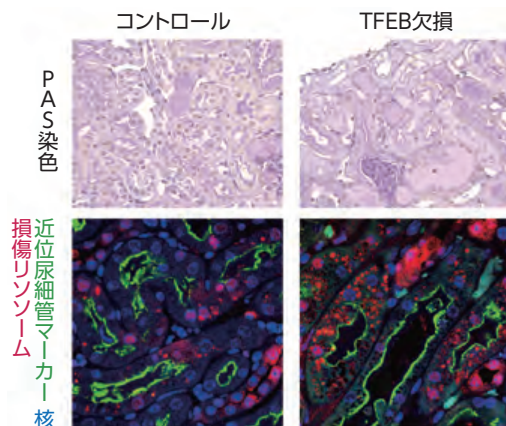


図3 TFEBの働きが結晶性腎症悪化を防ぐ。結晶性腎症(シュウ酸カルシウム腎症)のモデルマウスの腎臓組織像(上)と腎臓組織免疫染色像(下)。TFEBを欠損したマウスの腎臓では、損傷リソソーム(右下、赤)がより多く見られ、腎症が悪化する(右上)。(赤:損傷リソソーム、緑:近位尿細管マーカー、青核)

1992年の大隅博士の発見から30年。私たちは、ようやくその成果の一部を享受できるようになった。しかし、今なお未知の領域が残る奥深い世界でもある。吉森さんら多くの研究者を魅了してやまないオートファジーの世界で、これからどのような成果が出るのか目が離せない。

図5 高脂肪食を与えたマウスの肝臓および肝臓細胞の比較。ルビコンの発現を抑えると、高栄養食により肥大化した肝臓のサイズが正常に戻り、細胞内の脂肪(下図、赤色)の蓄積が抑えられる。



図7 AutoPhagyGoのビジネスモデル

mRNAの分解に選択性 疾患との関連解明に期待

まきの しほ
牧野 支保

東京工業大学 科学技術創成研究院
細胞制御工学研究センター 研究員
2020年よりACT-X研究者

さまざまな生命現象に関わるたんぱく質は、ゲノムに記された遺伝情報に基づいて合成される。そのたんぱく質合成に関わるメッセンジャーRNA (mRNA)に着目し、オートファジーのメカニズム解明に挑むのは、東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センターの牧野支保研究員だ。現在ACT-Xの「生命と化学」研究領域で「オートファジーによる選択的mRNA分解機構の解明」に取り組んでいる。

東北大学大学院でmRNAの分解の仕組みを研究していた牧野さん。博士号取得後の進路を考えている時に、東京工業大学の大隅良典特任教授の驚くべき報告を目にした。「たんぱく質の分解機構として理解されていたオートファジーが、遺伝情報を担うRNAも分解していると知り、衝撃を受けました」。牧野さんはすぐさま大隅博士に連絡を取り、研究室に飛び込んだ。

遺伝情報はDNA上の塩基配列であり、その一部がmRNAに転写され、たんぱく質を構成するアミノ酸の配列へと翻訳される(図1)。たんぱく質分解機構の1つであるオートファジーによって、

たんぱく質はアミノ酸にまで分解される。オートファジーによるたんぱく質の分解については選択性があることが知られていたため、牧野さんはmRNAの分解にも何らかの選択性があるはずだと仮説を立てた。液胞内でRNAを分解する酵素Rny1を欠損した出芽酵母を作り、液胞の中でオートファジーにより分解されずに蓄積したmRNAを調べた。するとアミノ酸の生合成に関わる酵素のmRNAが多く含まれていることを見いだした。「この結果から、オートファジーによりmRNAが分解されることでアミノ酸の量が調節されている可能性があると考えています」と語る。

また翻訳が始まり、リボソームと結合したmRNAが分解されやすいことを明らかにした。さらに、mRNAの末端にあるたんぱく質に翻訳されない領域によって決まる翻訳時のリボソームとの結合の程度が、分解されやすさに影響を与えていることもわかった(図2)。オートファジーが誘導される栄養飢餓などの環境に適応するために、一部のmRNAの分解を通じて遺伝子の働きを調節している可能性が見えてきた。

研究はまだ始まったばかり 自分にしかできないことを

現在はmRNA以外にも、たんぱく質を合成する際にアミノ酸をリボソームに運ぶトランスファーRNA(tRNA)へ研究が広がっている。「オートファジーはtRNA分解にも関わっており、選択的に分解していることが明らかになってきました」と語る。tRNAはmRNAよりも多く、細胞内のRNAのうち15パーセント程度を占める。tRNAは翻訳以外にさまざまな生理機能や疾患にも関わるとされ、研究が進展すれば、関連する多様な疾患の治療薬への応用にも期待がかかる。

牧野さんはこれまでの研究も決して順風満帆ではなかったと振り返る。しかし結果が出ないときにも、大隅博士から「きっと何か面白いことが見つかるはず」と、声を掛け続けてもらったことが大きな支えになったという。「オートファジーの機構が選択的にRNAを分解するメカニズムの研究は、まだ始まったばかりです。RNA研究者として、自分にしかできない研究をしていきたいです」と微笑んだ。

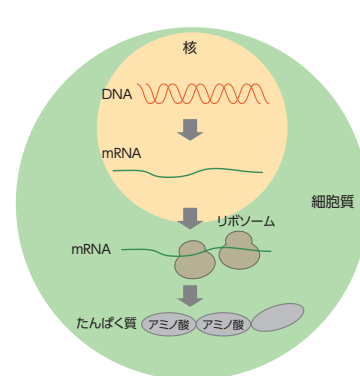


図1 始めに、核内でDNAの塩基配列をメッセンジャーRNA (mRNA)の塩基配列に写し取る「転写」が起こる。次に、細胞質にあるリボソームが、mRNAの塩基配列をたんぱく質のアミノ酸配列に置き換える「翻訳」が起こる。この全ての生物に共通のDNA → RNA → たんぱく質という過程を「セントラルドグマ」という。

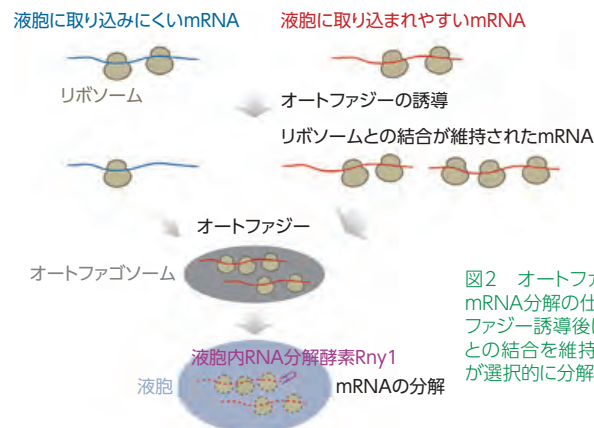


図2 オートファジーによるmRNA分解の仕組み。オートファジー誘導後にリボソームとの結合を維持するmRNAが選択的に分解される。

ショウジョウバエに着目 筋細胞の再構築で新発見

ふじた なおのぶ
藤田 尚信

東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授
2018年よりさきかけ研究者

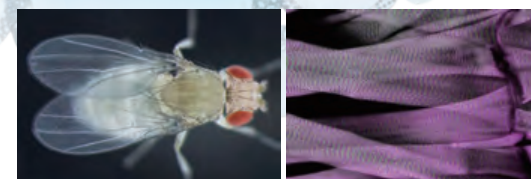


図1 ショウジョウバエ(左)とその筋繊維(右)

ショウジョウバエを用いた独自の手法でオートファジー研究に取り組むのは、東京工業大学科学技術創成研究院の藤田尚信准教授だ。現在はさきかけの「生体における微粒子の機能と制御」研究領域で、オートファジーに依存した分泌のメカニズムの全容解明に挑んでいる。

大学では糖たんぱく質の分解、大学院からは大阪大学大学院医学系研究科／生命機能研究科の吉森保教授の下でオートファジーを研究していた藤田さん。現在の研究テーマにたどり着くきっかけとなったのは、当時吉森さんと共に指導を受けていた東京工業大学の大隅良典特任教授の言葉だったという。「研究者として何をテーマに据えるか悩んでいたときに、『若いのだから何か新しいことに取り組みなさい』と大隅先生に助言いただきました」と振り返る。

そこで、藤田さんは思い切ってオートファジーから離れることを決意し、留学先のカリフォルニア大学サンディエゴ校で選んだテーマは筋細胞の研究

だった。筋細胞は運動するたびに負荷がかかり損傷するが、同時に細胞内の構造を再構成することで、筋機能を保っている。しかし分化した筋細胞を培養することが難しくメカニズムも解明されていなかったことから、筋細胞の再構築メカニズムの解明に着手した。

新テーマで成果を上げるも オートファジーに立ち戻る

藤田さんがモデル生物のショウジョウバエを扱うことになったのも、カリフォルニア大学に移ってからのことだ。筋細胞が人と似ているだけでなく、体表のすぐ下に位置し、生きたままでも観察できるという(図1)。昆虫は幼虫から成虫になるさなぎの時期に筋細胞を再構築することから、この変態期の筋再構築に働く遺伝子を解析した。

すると、驚くことにオートファジーに関連した一連の遺伝子群が関わっていることが明らかになった(図2)。「オートファジーからは離れたつもりだったの

ですが、結果的にオートファジーの重要性を再認識させられました」と藤田さんは笑顔を見せる。

さらに筋細胞内にオートファジー関連遺伝子を発現させたところ、オートファジーを介して、それらのたんぱく質が細胞外に放出され、体内の循環経路を通じて腎臓に蓄積していることを発見した。「オートファジーを介して、かなりの量のたんぱく質が分泌されていることがわかりました。これは新たな分泌経路を示唆しており、今はこのメカニズムを解明しようとしています」と語る(図3)。

具体的には、オートファジーで分泌されるたんぱく質の同定と機能の解析が次の目標だ。ショウジョウバエの体液に含まれるさまざまな分泌物から、筋細胞由来のたんぱく質を見つけるのは至難の業だ。「困難な課題ではありますが、網羅的な解析ができれば、これまで予想されていなかったオートファジーの新たな意義が明らかになるかもしれません」と今後への期待を語った。

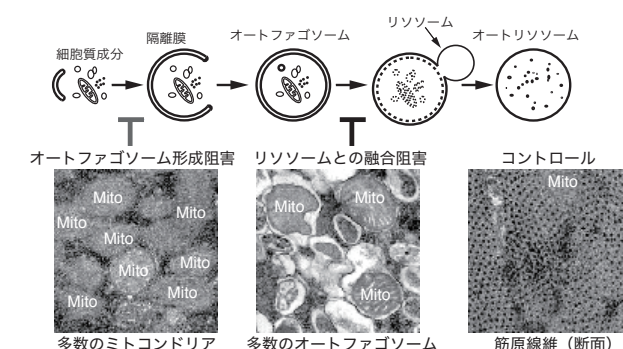


図2 オートファジーが阻害される段階を変えた筋細胞断面の電子顕微鏡写真。オートファゴソームの形成を抑えた筋細胞では細胞内をミトコンドリア(Mito)が占めている(左)。オートファゴソームとリソソームの融合を抑えた筋細胞では、オートファゴソームが蓄積し、その中には高頻度でミトコンドリアが含まれている(中)。コントロールの筋細胞では筋細胞が再構築されている(右)。

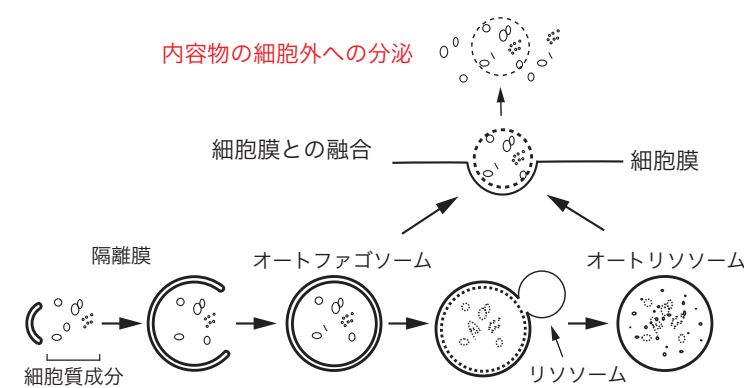


図3 細胞からの物質の分泌は小胞体を経て行われる一方で、小胞体に入らないで分泌する経路があることが知られている。小胞体に入らない分泌経路の1つとして、オートファジーを介したたんぱく質の分泌が示唆されている。

AIロボットが暮らしを支える相棒に 人と共に成長し、自律的に学習・行動

日本発の破壊的イノベーション創出を目指し、2020年からスタートしたムーンショット型研究開発事業を紹介する全4回のインタビュー企画。第3回は、目標3「2050年までに、AIとロボットの共進化により、自ら学習・行動し人と共生するロボットを実現」を紹介する。鍵となるのは、人と共に成長し、自律的に学習・行動するAIロボットだ。少子高齢化が進む中、災害復旧などの危険を伴う現場で働いたり、科学的原理・解法を自動的に発見したり、あらゆる面で人の暮らしを支える相棒として、AIロボットを活用する社会を目指す。プログラムディレクターの名城大学大学院理工学研究科の福田敏男教授に、日本科学未来館科学コミュニケーターの松谷良佑が聞いた。



まつや りょうすけ
松谷 良佑
日本科学未来館 科学コミュニケーター

データにないことも対処 連想力で「賢さ」鍛える

松谷 目標3では、AIロボットを活用する社会を目指しています。こうした考えは以前からありましたが、実現にはどんな課題があるのでしょうか。

福田 今のロボットは、知能は人に及びませんが、早く動いたり、絶対に物事を忘れなかったりといった特徴があります。人とロボットでは持つ能力が異なるので、一緒に過ごす違和感が生まれます。人と共生するためには、いかにロボットが人と同じように考えて動けるかが、重要な課題です。

松谷 そもそも、AIロボットの研究はいつ頃から始まったのでしょうか。

福田 1980年代、アメリカの計算機科学者のクリストファー・ラングドン博士が、人工生命を提起したのが始まりです。その後、名前を変えながら現在の研究につながっていきます。産業用ロボットであればプログラム命令に応じて動くだけで問題ありませんが、社会で活動するためにはより生物的に動ける「賢い

ロボット」であることが重要です。

松谷 「賢いロボット」とは具体的にどんなロボットなのでしょう。

福田 人は経験していないことでも、過去の経験から連想して対処できます。同じように、データにないことでも過去の学習データから連想でき、新しい環境でも、「こうかな?」と選択肢を出せるのが賢いロボットです。

松谷 連想力を生み出すのがAIですね。AI研究についても、教えてください。

福田 いわゆるAI研究は1950年代に始まりました。その後、1980年代に人の脳の神経細胞であるニューロンが互いに情報をやりとりする仕組みをまねたニューラルネットワーク (NN) が本格登場し、複雑な問題を扱えるようになりました。さらに2006年、認知心理学者で計算機科学者でもあるジェフリー・ヒントン博士が、ディープラーニング (DL) を提唱しました。

松谷 NNとDLは、どう違うのでしょうか。

福田 NNは、特徴量を前もって設計した上である値を入力すると、人があらかじめ定めた一定のルールで答えを出力します。DLは、特徴量を前もって設計しなくても、コンピューターが試行錯誤してルールを作り、答えを出力します。

松谷 DLはデータを大量に学習させて、精度を上げますね。

福田 その学習にかなりの時間と労力がかかることが問題になっています。しかもDLでは、与えられた入力値と出力値をみて、その間にある関係性は推測できますが、そこから外れた未知の入力値を扱うのは苦手なのです。

人と環境との「三位一体」 身体機能を拡張する感覚

松谷 社会でロボットが活躍するには、新しいAI学習法が必要そうですね。

福田 例えば、物理を学ぶ場合、人は中学、高校、大学と段階的に内容を深める「追加学習」をします。AIロボットも追加学習が重要だと考えていますが、従来のDLでは、新しい学習を行う時に入力値と出力値の関係性を一から再構築する必要があるため、新しいことを追加で学ぶことは難しいです。目標3では世界に先駆けてロボットの追加学習や類推する転移学習を実現しようとしています。

松谷 学ぶ内容も幅広くなりそうです。

福田 例えば自律的に土木工事を行うロボットであれば、人と同じように言

葉で書かれた説明も図面も、両方理解できる必要があります。

松谷 ロボットは、図面がどんなルールで描かれているか、学習できるのでしょうか。

福田 設計図などの専門的な資料は、ルールを教えてもらわないと人も読めません。同様に、ロボットに教える必要があるでしょう。できるようにすれば、説明を書き加えたり、物の配置を変えたりする工夫も提案できるはずです。

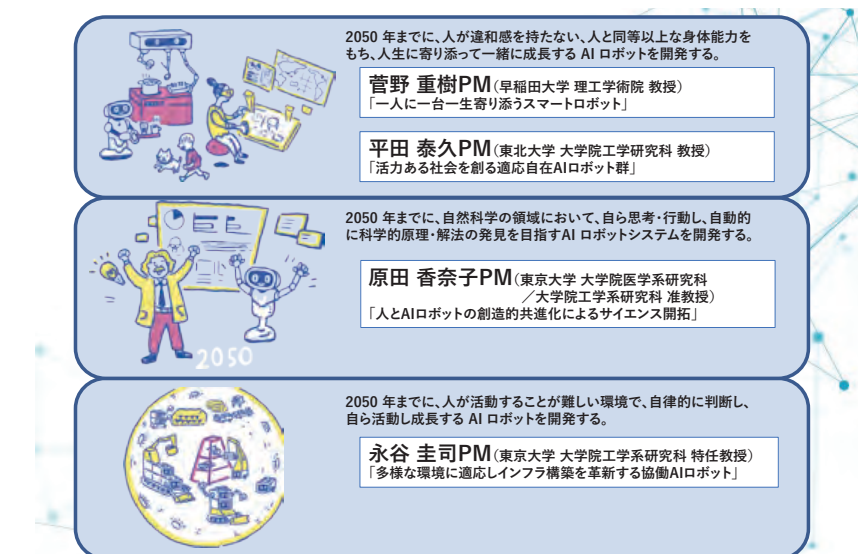
松谷 ロボットは実体があるので、その場の状況を物理的に変えられますね。

福田 私は30年前にロボットに最適なルートを探させる研究をしていたのですが、障害物を避けるルートを見つけるのではなく、手足のあるロボットに障害物を移動させ最短ルートを作らせていました。ロボットにとって邪魔なら、おそらく人にとっても邪魔ですよね。ロボットと人が相互に学習し合い、持ちつ持たれつ関係にある。これこそ共生です。

松谷 ロボットを使う環境や人との関係を俯瞰して見ていく必要がありますね。

福田 私たちは人とロボットと環境の「三位一体」で考えています。ロボットが環境に働きかけながら情報を得る「アクティブセンシング」を開発し、ロボットが人と環境と相互作用しながら、学んだことを他の場でも応用できるように一般化できれば良いと思います。

松谷 その一般化を行う時に重要なのが、AIなのですね。



ムーンショット目標3の研究開発プロジェクト

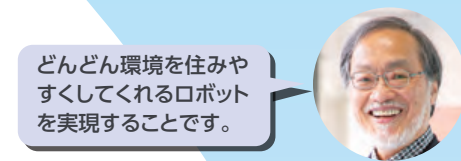


研究の上で、一番の目標は何ですか?

福田 「共進化」と呼んでいますが、AIとロボットが相互作用し合いながら賢く発展していき、やがてAIロボットがどんどん自ら学び、行動できるようになると考えています。ロボットの知能レベルが上がると、人が「水が欲しい」と思ったら、状況を察してさっと持って来ことも可能になります。ロボットの機能そのものは変わらないのに、自然に流れるように人の意図をくみ取って動くので、まるでロボット自体が自分の体の一部のように感じられるかもしれません。

松谷 これなら、人とロボットが寄り添う関係になれそうです。

福田 しかし、まだ課題はたくさんありますので、今回は4名のプロジェクトマネージャー (PM) を迎えて研究を進めていきます。早稲田大学の菅野重樹教授は、家事・接客はもとより福祉や医療などの現場で人と一緒に活動できる汎用型AIロボット、東京大学の永谷圭司特任教授は人の代わりに月面や被災現場を含む難環境において、作業を行うことが可能な協働AIロボット、東京大学の原田香奈子准教授は科学者と対等に議論しながらサイエンス実験を行い、自ら科学的原理・解法の発見を行うAIロボット、東北大学の平田泰久教授は利用者に合わせて形状や機能



どんどん環境を住みやすくしてくれるロボットを実現することです。

が変化し、適切なサービスを提供する適応自在AIロボットといった具合に、それぞれが使う場面に応じたロボットを開発していきます。

社会需要の鍵は安全性 課題解決を世界へ提案

松谷 実現できれば世界は変わりそうですが、AIロボットを悪用する人も出てきそうです。

福田 人による悪用だけでなく、ロボット自身が善悪の判断をできるようにしたり、ロボットを動かすシステムなども世界共通にしたりする必要があります。さらにロボットにも、車の車検のような検査システムを設けるといった議論も進んでいます。連載の1回目で紹介されたムーンショット目標1とも連携し、共通する法的、倫理的な課題等の解決策を考えていきたいです。

松谷 法律や考え方は国によってもずいぶん違います。社会に受け入れられる鍵は何でしょうか。

福田 以前から自動運転の研究はありますが、40年以上たってもまだ実現していません。技術的に可能であっても、万が一事故を起こしてしまえば、普及は一気に遅れます。ヒューマンエラーは100回に2回くらい起きると言われますから、2パーセント程度のエラーがあります。これと同程度の技術レベルでは、社会には決して受け入れてもらえません。システム工学的には地道ですが、小さな課題でも漏らさず解決して99.9999パーセントの安全性を確立し、社会に安心して受け入れてもらえるAIロボットを確立していきます。

松谷 最後にこれから未来を担う世代へのメッセージをお願いします。

福田 ムーンショットは、2050年の未来を目指しています。若い研究者にこそこの分野に入ってもらい、未来を作る研究をしてほしいです。

研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST

研究領域「二酸化炭素資源化を目指した植物の物質生産力強化と生産物活用のための基盤技術の創出」
研究課題「エビゲノム制御ネットワークの理解に基づく環境ストレス適応力強化および有用バイオマス産生」乾燥耐性と生産性を両立
植物に作用する化合物発見

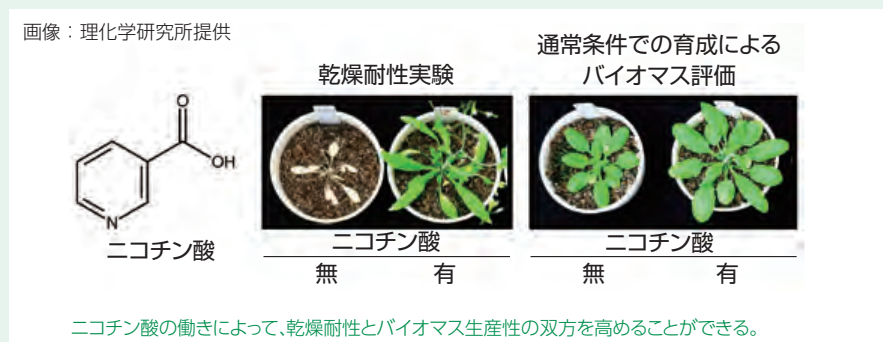
環境変動に伴う干ばつの発生や砂漠化の進行などによって、作物の生産性低下が危惧されています。こうした状況を解決するために、植物の乾燥耐性を高める技術開発が進められていますが、乾燥耐性を強化すると「バイオマス生産性」が低下するという問題を抱えていました。

理化学研究所環境資源科学研究センター植物ゲノム発現研究チームの関原明チームリーダーらの国際共同研究グループは、生体内の電子伝達反応を担うニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)という化合物の生合成経路に含まれるニコチンアミダーゼ3(NIC3)の遺伝子に着目しました。シロイヌナズナを用いてNIC3遺伝子を過剰発現させたところ、乾燥耐性とバイ

オマス生産性の双方が高まることが判明し、さらにNIC3の代謝物であるニコチン酸を与えた場合も同様の効果が得られました。

このメカニズムを明らかにするために解析を行ったところ、NIC3遺伝子が過剰に発現することでNAD合成、環境ストレス耐性、成長などに関わる遺伝子の発現や代謝物が増加するこ

とを確認しました。また、NIC3遺伝子の過剰発現系統の根組織ではNADの還元型と酸化型の比が乾燥ストレス時と似た状態になっており、これが乾燥耐性の向上につながっていると示唆されました。植物の乾燥耐性とバイオマス生産性をともに高められる手段が発見されたことで、肥料や農薬の開発などへの応用が望まれます。



戦略的創造研究推進事業CREST

研究領域「人間と情報環境の共生インタラクション基盤技術の創出と展開」
研究課題「ソーシャル・シグナルの共有と拡張による共感的行動の支援」

研究成果

スマートウォッチで疑似心拍刺激
緊張を緩和し、ストレス制御に道

人はホラー映画を見ると、恐怖から心拍数が増加したり汗をかくたりしますが、これらの身体反応によってさらに強い恐怖を感じる事が知られています。このように、感情と体の状態は深く関連しています。

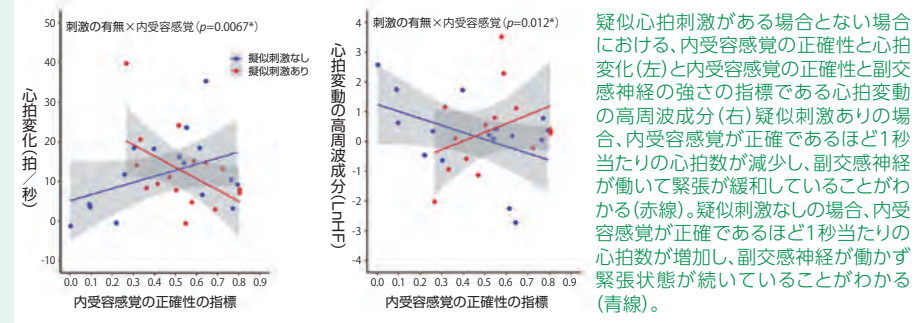
慶應義塾大学文学部心理学研究室の皆川泰代教授らの研究グループは、スマートウォッチによる疑似心拍振動刺激

が、緊張によるストレスを和らげる効果があることとその個人差の要因を示しました。自分の心拍を模した音などの疑似心拍が人間の感情や気分に影響を与えるというこれまでの知見を応用した結果です。

具体的には38人の成人を対象に、人前でのスピーチなどのストレスがかかる状況で、半数の人には自身の心拍よりも

2割遅い心拍を模した振動刺激をスマートウォッチで与えました。副交感神経に働きかける緊張緩和の効果を心電図で計測した結果、刺激を与えたグループでは自分の体の状態を知覚する「内受容感覚」が正確な人ほど緊張緩和効果が高かった一方で、正確でない人の中には効果が得られない人もいることがわかりました。刺激を与えなかったグループでは反対に内受容感覚が正確であるほど、ストレス反応が大きく見られました。

この実験結果から、内受容感覚の正確性がストレス制御には重要であることがわかりました。今後は個人の内受容感覚に応じて疑似心拍効果をカスタマイズすることで、緊張を緩和しストレスを制御できるスマートデバイスの開発が期待されます。



研究成果

戦略的創造研究推進事業

AIP加速課題

研究課題「潜在空間を高度活用したディープナレッジの発見」

網膜の厚さから緑内障の進行予測
機械学習で世界最高の精度を達成

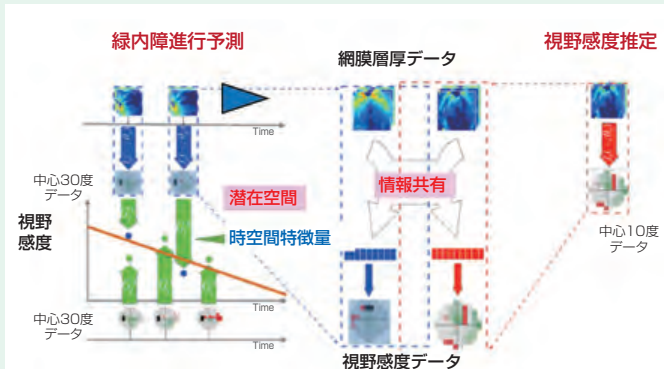
緑内障は視神経の障害により視野が狭くなる疾病で、日本では中途失明原因の第1位となっています。現在は、視野の光感度検査が行われていますが、時間がかかる点と測定誤差が入りやすいことから、緑内障進行予測に基づく適切な治療計画提供には問題がありました。一方、視野検査に加え、最近の網膜層厚データ測定機器の普及に着目し、東京大学情報理工学系研究科の山西健司教授らの研究グループは、視野感度と網膜層厚のデータを併用することで新たな診断技術の開発を目指し、世界最高レベルの緑内障進行予測精度を達成しました。

ポイントとなったのは、網膜層厚データから中心10度視野感度を高精度で推定できるか、さらに2つのデータを併用

して、将来の中心30度視野の進行具合を予測できるかという問題の解決策でした。研究グループは「マルチタスク潜在空間統合学習」という新しい機械学習技術を開発し、データの時空間的特徴を低次元に圧縮した「潜在空間」と呼ばれる空間を利用して学習する方法を開発しました。

この学習推定で用いた情報と予測情報を共有し、互いの精度を向上させたことで、実際に複数の医療施設から提供されたデータ検証で、推定と予測の双方に

おいて従来の手法を上回る精度が確認されました。この成果によって、網膜層厚を緑内障の診断・治療に利用できる可能性が高まりました。研究グループは、今後より多くのデータで検証を進め、実用化を目指していきます。



マルチタスク潜在空間統合学習。緑内障進行予測(左)と視野感度推定(右)の間で情報を共有しつつ視野感度の特徴を潜在空間で表現し、これに基づいて線形回帰モデルを構築し予測を実現する。

開催報告

次世代人材育成事業

国際科学技術コンテスト支援事業

国際化学オリンピックをリモートで開催
2度目の日本主催、OB・OGも運営で活躍

JSTでは2004年から科学技術コンテストを支援しています。日本主催の国際大会もいくつか開催され、多くの科学オリンピックを輩出してきました。21年度は7月25日～8月2日に、第53回国際化学オリンピックがリモート形式で開催されました。日本主催による2度目の大会として、玉尾皓平委員長の指揮の下、運営チーム一丸となって準備を進めました。新型コロナ感染症の拡大が懸念される中での開催でしたが、過去最高の85カ国・地域から312人の代表生徒が参加し、かつての日本代表生徒たちも運営メンバーとして活躍しました。

5時間に及ぶ筆記試験は時差のため一斉実施ではなく、一定の時間枠を設けて開始しました。試験を担当する科学委員会は、100台のパソコンで17時

間を通して試験を監督。その4時間後には採点と採点結果が妥当かを各国メンターと20時間連続で最終調整するなど、時差との格闘でした。

国際大会の大きな目的の1つである生徒間の交流では、オンラインならではの企画として、普段は見学が難しい大型放射光施設「SPRING-8」のバーチャルツアーを実施し、300人以上が参加しました。大きな混乱もなく、大会後には「こんなにスムーズだったのは初めてだ」と高い国際評価を得ました。

日本代表の4名は全員がメダルを獲得しました。銀メダルに輝いた名古屋市立向陽高校の小池

佑弥さんは「国際交流を通じて化学だけではなく英語を学ぶ重要性に気づきました。また、メンターの方々を初め、先生方に高校範囲を超えた化学を教えていただけたことは大変ありがたいことでした。応援してくれた友人、両親にも感謝したいと思います」と述べました。



試験監督を行う科学委員会 画像：国際化学オリンピック日本委員会提供

さがける 科学人

vol.109

Profile

長野県出身。筑波大学大学院博士前期課程修了。民間企業を経て、海洋研究開発機構研究技術専任スタッフ、同特任研究員。筑波大学大学院で博士(理学)を取得。海洋研究開発機構技術研究員を経て、21年より現職。21年より創発研究者。



Fujita Mikiko

藤田 実季子

海洋研究開発機構
地球環境部門 副主任研究員

誰でも いっからでも
研究は 始められる

Q1.どんなことに興味がありましたか

A1. 地球を計測できる技術に関心

中学生の頃からラジオを聞いて天気図を描く「ラジオ天気図」や理系全般に興味がありました。大学の理学部では、全地球測位システム(GPS)を含む全球測位衛星システム(GNSS)を使って地球を計測する技術を学んでいました。GPSを使って位置を計測すると、水蒸気の影響が数値の誤差として現れます。この誤差を活用することで水蒸気の変動を測ることができると知り、測地から気象の世界へと興味が移り修士課程へ進学しました。

研究を続けたい気持ちはありましたが学費の問題もあり、博士課程には進まず民間企業に就職しました。その後、研究支援員の公募を偶然見つけ、海洋研究開発機構に転職しました。そこで博士課程を経ずに研究論文を大学に提出す



ラジオゾンデ観測(モルディブにて)。対流圏上部18~20キロメートルまで飛ばすことができる。

©JAMSTEC

ることで博士号を取得できる「論文博士」という道があることを知り、仕事と両立させながら研究を続け、今に至ります。

Q2.現在、何に取り組んでいますか

A2. ローテクな気象観測の世界に風穴をあける新技術の提案を目指す

気象観測は衛星を使ったハイテクなものをイメージしがちですが、実はローテクな技術が今でも主流です。気温や湿度、風向きなどを計測できるセンサーをつけた「ラジオゾンデ」と呼ばれる風船を1日2回、同時刻に飛ばし、高度ごとにデータを受信する昔ながらの観測方法が今でも世界中で行われています。

大学時代に出会ったGNSSによる水蒸気量の観測技術も現在は確立され、気象予報に使われつつありますが、さらなる高度化ができないか研究を進めています。この技術は衛星から送られてくる電波を地上で受信するまでに、大気の水蒸気や気温によって生じるタイムラグ(遅れ)を利用するのですが、この遅れは大気構造によって異なるため、複数のデータを組み合わせれば、「地球大気の鉛直構造」を計測することができるのではないかと考えています。ラジオゾンデのような観測がGNSSで可能になれば、カーナビやスマートフォンでも大気構造が測れるようになるかもしれません。

Q3.いま考える10年後のご自身の姿は

A3. 観測現場と研究者をつなげる役割を担う人でありたい

二酸化炭素の排出量を減らしていかなければ、地球温暖化や異常気象はさらに進んでいきます。こうした変化に適応していくためにも、日々の観測データは非常に重要です。今後はより正確なデータを、迅速かつ的確に収集・分析できるよう、技術を高めていきたいですね。

私は民間企業から研究支援員を経て現職に就きました。支援員の間は船上やへき地の島に滞在し、気象研究とその活動を支える裏方としての経験を積みました。研究者となった今、その経験が大いに役立っています。研究は1人ではできません。周りの力を借り、議論を交わしながら進めていくものだと思える毎日です。

異色の経歴で回り道をしたと思われるがちですが、自分でもそう思いますが、それは「研究」という営みを知る意味で無駄はなかったと感じています。研究に身を置きたい人全てが、年齢や経歴に隔たりなく挑戦できる体制をつくっていきたいと思います。



趣味は音楽鑑賞。学生時代はオーケストラに所属し、ヴァイオリンを演奏していた。

