

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



オートファジー研究の歴史

1963年	オートファジーの命名(ド・デュブ)
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	米国でリソ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

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。

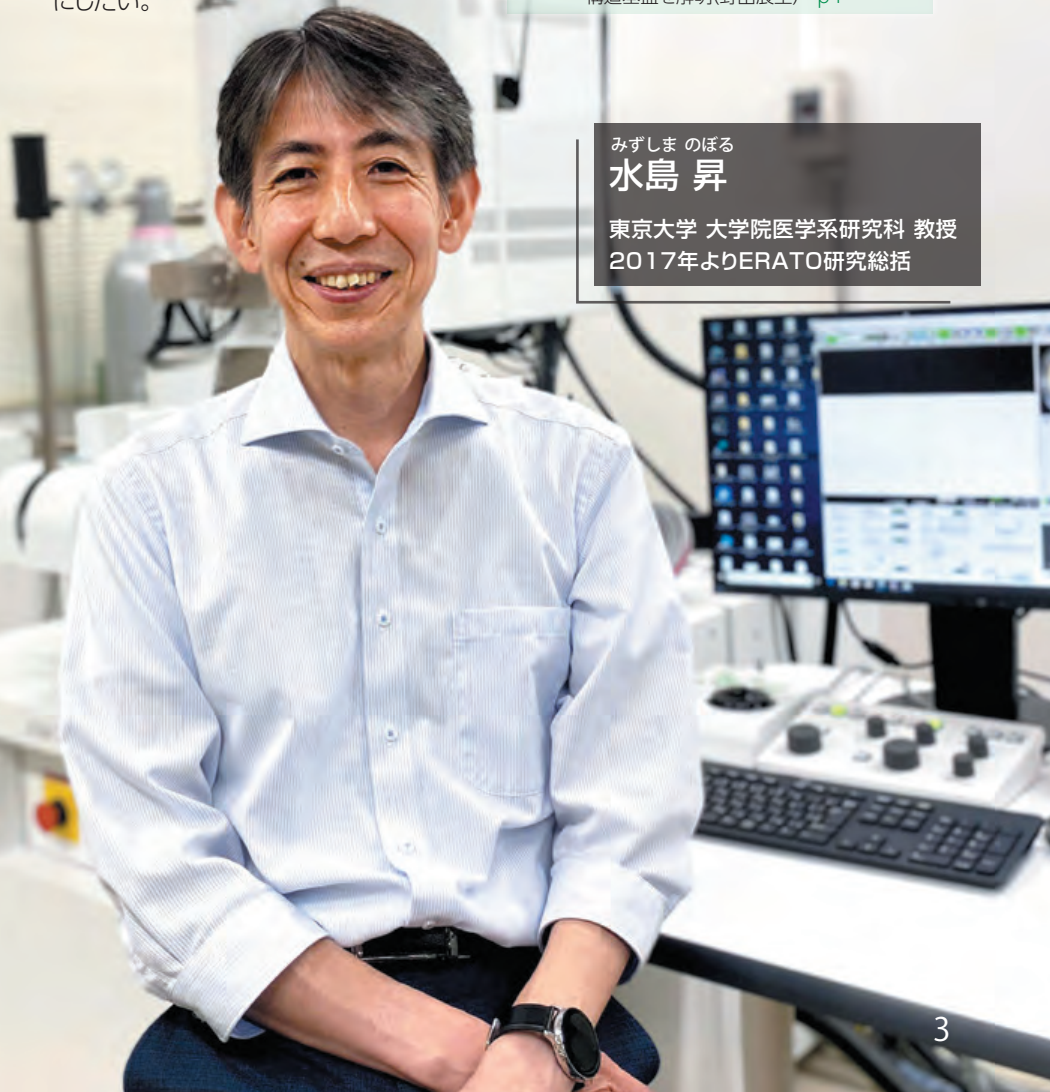
「この分野は、大隅先生の発表の前と後で、プレ大隅とポスト大隅の2つに大きく分けられると言ってもいいでしょう。そのぐらいインパクトのある成果でした」と語るのは、東京大学大学院医学系研究科の水島昇教授だ。水島さん自身も大隅博士の論文をきっかけに、医学の道からオートファジー研究の世界に飛び込んだ1人で、現在はERATO「水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト」の研究総括として、この分野を牽引する。

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。



みずしま のぼる

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