

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。この采配は見事に的中し、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

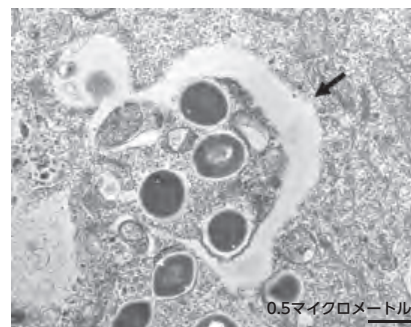


図1 細胞内に侵入したA群レンサ球菌を捕捉するオートファゴソームの電子顕微鏡写真

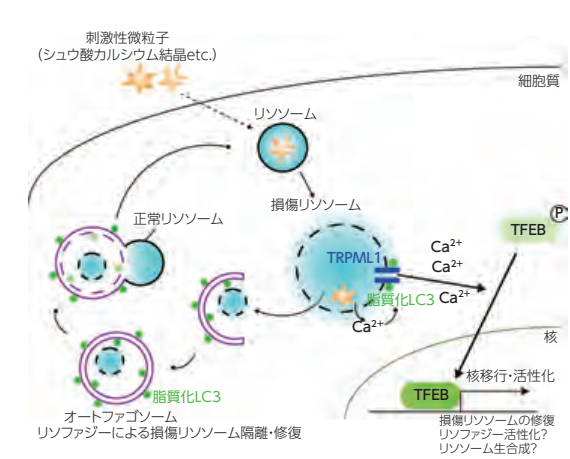


図2 リソソームが傷つくと、脂質化LC3がリソソーム上のカルシウムチャネルTRPML1と相互作用し、リソソームからのカルシウム流出を促す。これにより、リソソーム生成やオートファジーに関連したたんぱく質の遺伝子発現を活性化する転写因子のTFEBを活性化し、リソソームの修復が促進されると考えられる。

が起こり、オートファジーを開始するのに必要なAtgたんぱく質が集まることを見いだした。

この結果から吉森さんは、オートファジーは病原菌を識別して排除しているのではなく、損傷したエンドソームを除去しようとして起こる現象なのかもしれないと考えようになった。この仮説が正しければ、表面構造が異なる多様な病原菌をオートファジーが排除できる理由も説明がつくと考えたのだ。

吉森さんはエンドソームに穴が開く仕掛けを加えた人工のビーズを使い、仮説を検証したところ、見事にオートファジーが起こり、人工ビーズをオートファゴソームが捉えた。これにより、オートファジーがさまざまな分解対象をどのように選択しているのかが見えてきた。

予想外の結果から発見へ 損傷の修復で新たな経路

次に、エンドソームと同じ細胞小器官の1つであるリソソームの修復機構の解明に取り組むことにした。仮説が正しければ、エンドソームと同じ機構で修復が進むと考えたのだ。リソソームは細胞内外成分の分解機能を担っており、小胞の内部は酸性でさまざまな加水分解酵素が含まれている。オートファジーでは分解する物質をオートファゴソームに包み、リソソームに移送し分解している。

このリソソームが損傷すると、酸性の内容物が細胞質に漏れ出て、炎症、酸化

ストレスを引き起こし、細胞死に至ることもある。例えば、腎臓に蓄積したシュウ酸カルシウムの結晶によって尿細管の細胞中のリソソームが傷つき、結晶性腎症の病態が悪化することが知られている。実際に損傷したリソソームが修復される様子を観察したところ、予想通り、ユビキチン化が起こり、オートファジーが選択的に隔離、修復することを見いだした。

しかし、解析を進めると新たな知見が得られてきた。本来はオートファゴソームにいるはずの脂質化LC3が、損傷したリソソームでも確認されたのだ。この予想外の結果を詳しく調べてみると、LC3がリソソームの膜上でカルシウムの出入りを制御するカルシウムチャンネルと相互作用し、カルシウムを流出させていた。これにより、遺伝子発現を制御する転写因子のTFEBが活性化し、修復が進んでいたのだ(図2)。

LC3はオートファジーにおけるリソソームの修復機能とは独立した動きをしていたことが明らかになり、まさに吉森さんの予想を超えた結果が得られた形だ。「仮説が正しかったことが確かめられればうれしいですが、予想外の現象が確認されるとさらにエキサイティングですね。今回もとても興味深い結果が得られたと考えています」と語る。

結晶性腎症を起こすモデルマウスのTFEBを働かないようにしたところ、通常 of 結晶性腎症モデルマウスと比べ、損傷リソソームが多く、腎症が悪化することも確認された(図3)。今後、リソソーム

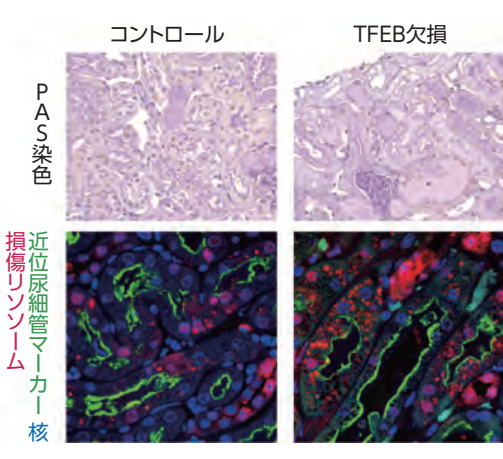


図3 TFEBの働きが結晶性腎症悪化を防ぐ。結晶性腎症(シュウ酸カルシウム腎症)のモデルマウスの腎臓組織像(上)と腎臓組織免疫染色像(下)。TFEBを欠損したマウスの腎臓では、損傷リソソーム(右下、赤)がより多く見られ、腎症が悪化する(右上)。(赤:損傷リソソーム、緑:近位尿細管マーカー、青:核)

の修復に関わる2つの経路に作用する化合物を開発できれば、結晶性腎症に限らず、リソソーム損傷に伴うさまざまな病気の治療につながる可能性が期待できる。

医学部と研究センターを設立 病気発症との関係性を解明へ

吉森さんの大きな成果はまだある。オートファジーを抑制する分子「ルビコン」の発見だ。ルビコンはオートファジーの最終段階であるリソソームとの融合を阻害するたんぱく質だ。これまでオートファジーを促進しようとしてきたが、ブレーキの役割をするルビコンを制御できれば医薬品開発につながるかもしれない。「もしルビコンを減らすことができれば、オートファジーは活発に起こるようになります。関連する疾患の治療薬への道も見えてきますし、健康寿命を延ばすことにもつながるでしょう」と吉森さんは成果の大きさを語る。

実際に近年の研究で、ルビコンは加齢と共に増加していくことや、ルビコンを阻害した線虫、ショウジョウバエではオートファジーが活性化して寿命も伸びることが確かめられている(図4)。さらにルビコンを阻害したマウスでは、高脂肪食を与えても肝臓内の脂肪の蓄積やそれに伴う肝臓の障害が抑えられることもわかってきており、期待と注目は高まる一方だ(図5)。

こうした医療への応用に結びつく研

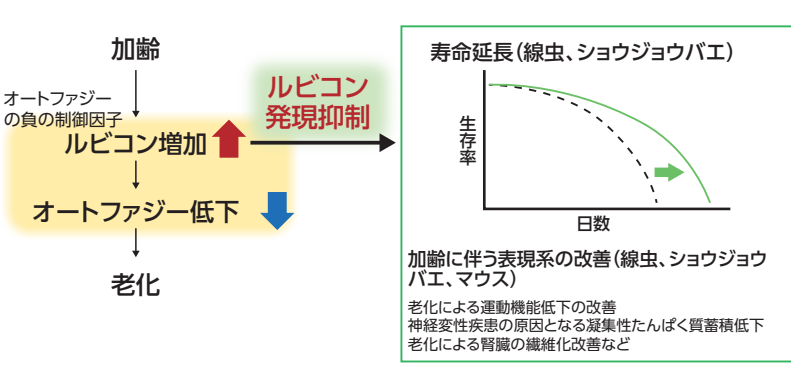


図4 加齢に伴うオートファジーが低下する仕組み。加齢に伴い、ルビコンが増加する。これによりオートファジーが低下し、老化現象が起こる。ルビコンの発現を抑制すると、寿命延長や老化による運動機能低下の改善など、加齢に伴う表現型の改善が観察された。

究を支えるのは、15年に設立された大阪大学医学部附属オートファジーセンターだ。吉森さんはさまざまな病気を専門とする医学部の臨床教室と共同研究を進めている。「医学部の先生方もこの病気はオートファジーが関わっているのではないかと考えていたものがいくつもあったようです。センターができたことで共同研究がしやすくなり、新たな成果が出てきています」と笑顔を見せる。

オートファジーに関わる生命現象の全てが解明されたわけではないが、一方で治療薬を待つ人も多い。基礎研究の重要性は変わらないが、明らかになった成果は、なるべく早く臨床の現場で検証していくことが求められている。「これからは、基礎研究と応用研究のいずれかに偏重することなく、車の両輪として研究を進めていくことになるでしょう」と今後の構想を語る。

研究のエコシステムを構築 効果検証で信頼できる製品を

オートファジー研究は先に挙げた事例にとどまらず、その応用範囲は大きな広がりを見せている(図6)。吉森さんは

こうした社会の期待に応え、研究成果のより早い社会還元を目指し、19年に大阪大学発のベンチャー企業である「AutoPhagyGo」を設立した(図7)。自身は同社の技術顧問として研究開発をサポートしており、20年7月には第1号商品として、UHA味覚糖と共同開発した健康長寿をサポートするサプリメント「オートファジー習慣」を発売した。まさに迅速な実用化を実現した形だ。

健康で長生きできる社会の実現に向け、食品だけでなく、化粧品や健康補助食品などを中心に、現在も複数の企業との共同研究が進んでいる。しかし吉森さんの狙いは、実用化だけにとどまらない。「AutoPhagyGoでは複数の企業と共同研究を進め、実用化で得られる利益を、次の研究費に充てるという研究のエコシステムの確立を目指しています」と語る。出資もこの理念に賛同した機関や個人のみに限定した徹底ぶりだ。

これまで大学などでの研究は、JSTをはじめとする公的な研究支援機関から提供される研究費によって実施されてきた。しかし年々研究費が削減されており、不安定な雇用体系で日々新しい申請書に頭を悩ませる研究者も少なくない。

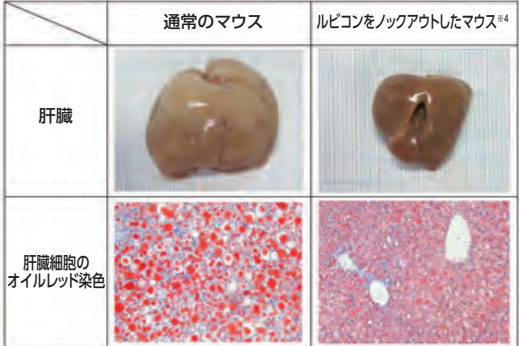


図5 高脂肪食を与えたマウスの肝臓および肝臓細胞の比較。ルビコンの発現を抑えると、高栄養食により肥大化した肝臓のサイズが正常に戻り、細胞内の脂肪(下図、赤色)の蓄積が抑えられる。

「いい成果を出し続けるためには、安定した環境で腰を落ち着けて研究することが重要です。そのために、民間企業からも研究費を募ったり、研究で得られた利益を研究費に還元したりできる体制を作りたいと思い、ベンチャーという形を選びました」と経緯を説明する。

この仕組みづくりのために、一般社団法人日本オートファジーコンソーシアムも設立した。吉森さんら多くのアカデミアの研究者とともに、AutoPhagyGoやさまざまな業種の著名企業を含む16社が企業会員として参加している。ここでは最先端の研究成果を共有し、一般の人に科学に基づく正しい情報発信を行い、業界全体で信用獲得を目指している。「信頼を得るためには十分な効果検証が大切です。業界全体で最新の研究成果を学び合い、効果測定のための技術開発も進めていきます」と語る。

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。

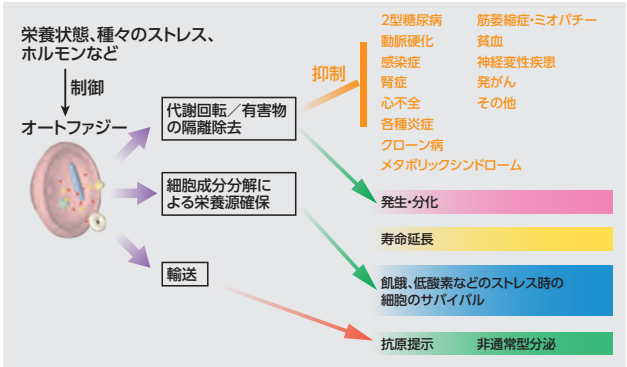


図6 オートファジーの主な働き



図7 AutoPhagyGoのビジネスモデル