

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年よりさきがけ研究者

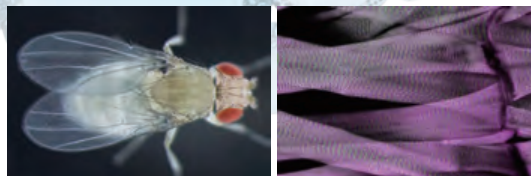


図1 ショウジョウバエ(左)とその筋繊維(右)

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。現在はさきがけの「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き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。

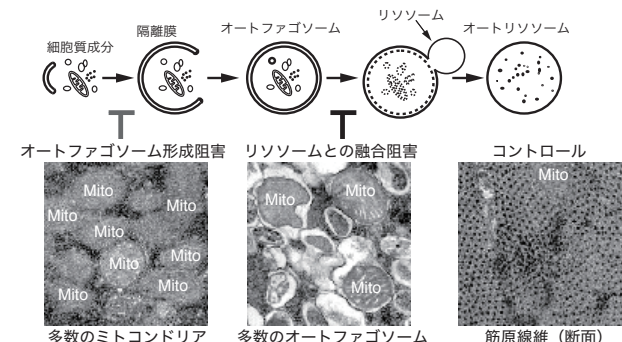


図2 オートファジーが阻害される段階を変えた筋細胞断面の電子顕微鏡写真。オートファゴソームの形成を抑えた筋細胞では細胞内をミトコンドリア(Mito)が占めている(左)。オートファゴソームとリソソームの融合を抑えた筋細胞では、オートファゴソームが蓄積し、その中には高頻度でミトコンドリアが含まれている(中)。コントロールの筋細胞では筋細胞が再構成されている(右)。

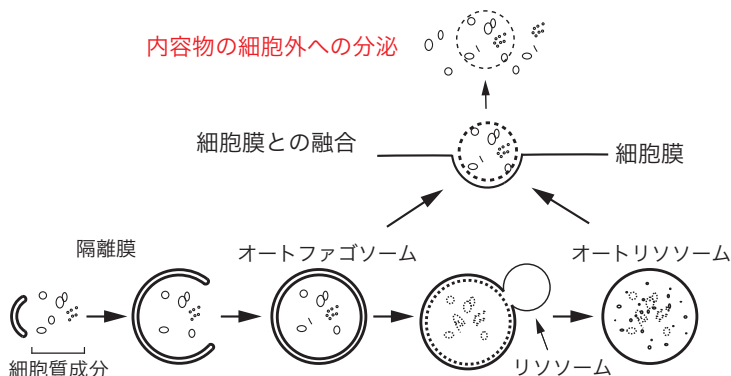


図3 細胞からの物質の分泌は小胞体を介して行われる一方で、小胞体に入らないで分泌する経路があることが知られている。小胞体に入らない分泌経路の1つとして、オートファジーを介したたんぱく質の分泌が示唆されている。