

酵母から見えて来たオートファジーの分子機構

大隅 良典 (東工大・フロンティア研究機構)

生命活動は、絶えざる遺伝子発現即ちタンパク質合成によって維持されているが、同時に等量のタンパク質が壊れていることは意識されないことが多い。生体は合成と分解の平衡状態にあり、構成要素は常に代謝回転しており、これは生命の本質的な性質である。

オートファジーはリソソーム / 液胞などの分解コンパートメントにおける細胞質成分の主要な分解経路である。いまから 60 年ほど前に C. de Duve によってリソソームが発見され、電子顕微鏡観察により細胞自身の構成成分が、リソソームへと送られて分解される機構はオートファジーと名付けられたが、その後オートファジーの理解は遅々として容易に進まなかった。動物細胞のリソソーム系が複雑で電子顕微鏡観察以外の有力な解析手段がなかったことに起因している。

私は長年、酵母の液胞膜を介した現象の生理生化学を進めて来たが、液胞の分解コンパートメントとして機能に興味を持った。栄養飢餓に伴って、動物細胞と同様な膜動態を伴うオートファジーを誘導することを見いだした。酵母の利点を生かしオートファジー不能変異株が網羅的に得られ、初めてその過程に必須な ATG 遺伝子群が明らかになった。これらの遺伝子は高等動植物に至るまで広く保存されており、オートファジーが進化的に真核細胞の出現の初期に獲得されたことを示している。これら遺伝子の同定は従来のオートファジーの研究の質を一変させた。即ち遺伝子のノックダウン、ノックアウト細胞、個体を作ることによりオートファジーの生理的な役割の理解が一気に進んだ。オートファジーの特性は単にタンパク質の分解過程でなく、細胞の超分子、オルガネラなどの大きな構造を分解できることにある。従って、オートファジーが単に飢餓時のアミノ酸などの供給による生存維持のみならず、細胞浄化、オルガネラの制御、感染防御、発生、老化、さらには様々な病態に関わることが明らかになりつつある。オートファジーは細胞の持つ基本的な機能なので、さらに今後多様な生命現象に関わることが明らかになるに違いない。

私はオートファジーの基本問題、特にその特異な膜動態分子機構を理解したいという思いから、酵母の系に特化してこれまで研究を進めてきた。オートファゴソーム形成の機構に関する我々の研究の現状と最近の生理学的アプローチについて話を進めると共に、酵母の生物学に対して果たすべき役割についての私見を述べる。