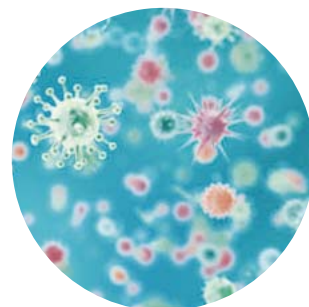
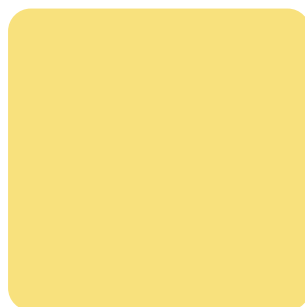
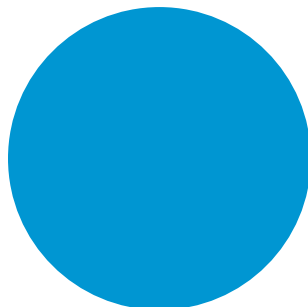
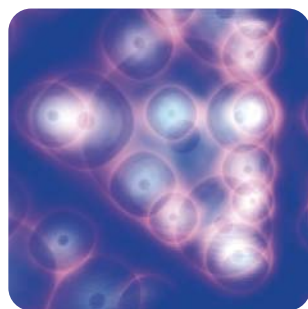
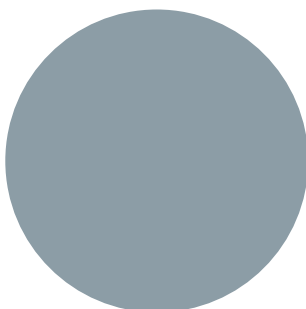
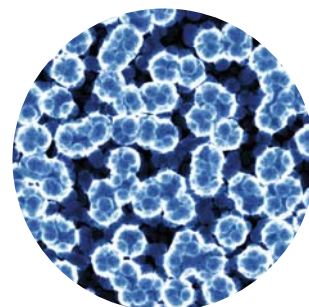
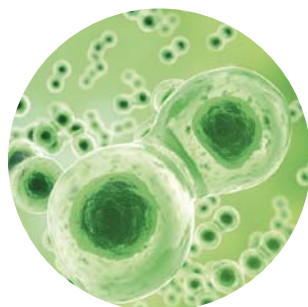
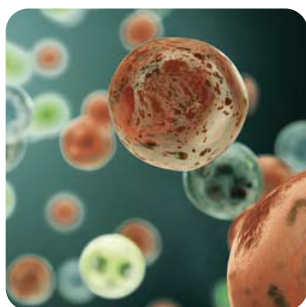


ASCA Bulletin

April 2016
vol. 16



■ プロフェッショナルに聞く

疾患から身体を護るオートファジー

— 臨床応用の基盤を作る基礎研究

■ 最新テクノロジー紹介

研究者たちの“まほろば”創りを実現するロボット「まほろ」

— ロボットと人間が相互に助け合う社会をめざす

■ ASCA Letter : ASCA Academy の紹介

■ ASCA 掲示板 : ASCA のスローガンが誕生し、ロゴも一新しました

■ 科学誌 *Science* より :

Mind the Gap : 鳥のさえずりの無音のリズムに刻まれた種の特異性を読み出す神経細胞群

プロフェッショナルに聞く

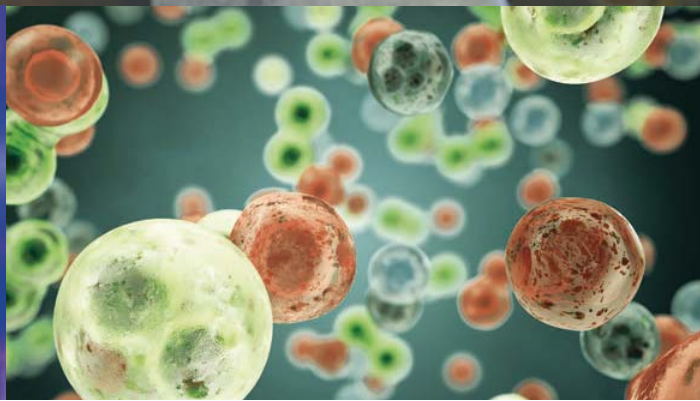
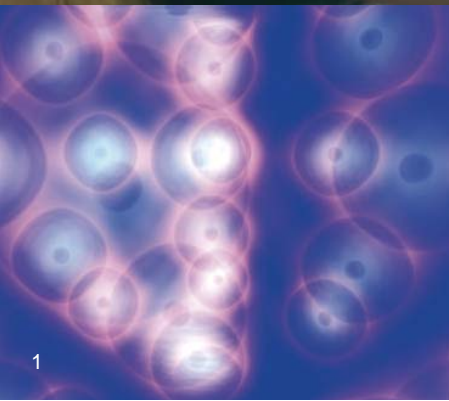
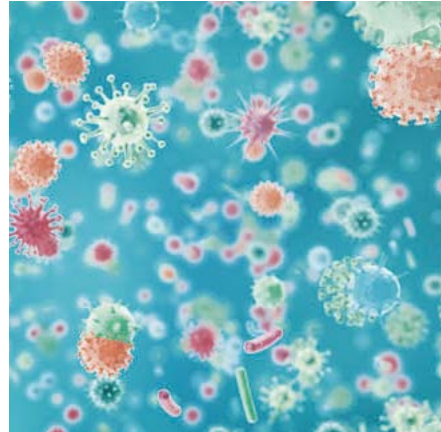
疾患から身体を護るオートファジー — 臨床応用の基盤を作る基礎研究

よしもり たもつ

吉森 保

大阪大学大学院生命機能研究科細胞内膜動態研究室および医学系研究科 遺伝学教室 特別教授
大阪大学大学院医学系研究科附属オートファジーセンター・センター長

2016年のノーベル生理学・医学賞は、「オートファジーの仕組みの解明」により東京工業大学 名誉教授の大隅良典先生に授与されました。オートファジー (autophagy) は自食とも呼ばれ、その機能のユニークさや医療応用への期待からいま最も注目を集めている研究分野です。今回は、大隅先生と長く研究を共にされてきて、スウェーデンの授賞式に同行、帰国されたばかりの大阪大学 吉森保教授にオートファジー分野での最先端の研究についてお話を伺いました。



酵母から始まったオートファジー研究

真核細胞の中には、小胞体やミトコンドリアなど、多様な形態や機能を持った小器官（オルガネラ）が存在しています。オルガネラがそれぞれの機能を果たすには、他のオルガネラとのネットワークが必要であり、この物質の往来を私たちはmembrane trafficと呼んでいます。トラフィックという名のとおりに人間社会の交通網とよく似ていて、例えば分泌経路は鉄道で言うと東海道新幹線に相当する主要な経路です。オートファジーもそのようないわば幹線のひとつ。分泌系路が小胞体で合成されたタンパク質を細胞外に排出する経路であるのに対し、オートファジーは細胞質にあるものをリソソームという分解器官に運ぶ経路です（図1）。

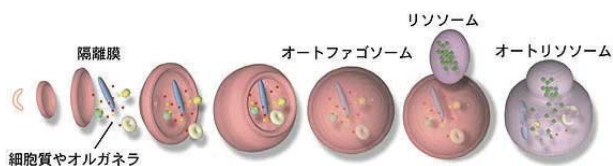
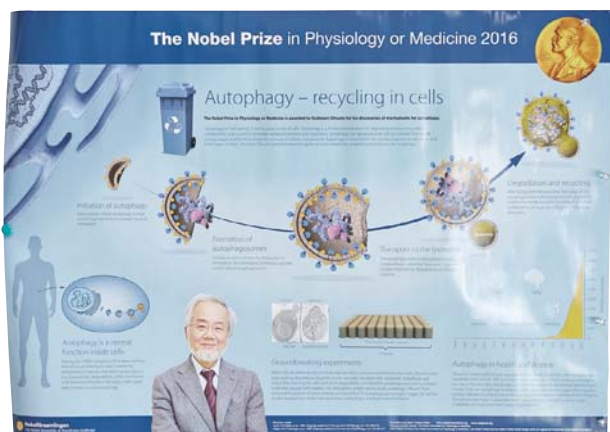


図1：オートファジーの進行と膜動態

細胞質内に扁平な隔離膜が出現し、細胞質やオルガネラを包み込むように伸展・湾曲してオートファゴソームを形成する。その後リソソームと結合してオートリソソームになり、分解が行われる。

©大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝医学講座 遺伝学教室

オートファジーは1950年代にはネズミの肝臓で観察されていましたが、長らく研究が進まず謎のまま残されてきました。この状況を一変させたのがノーベル生理学・医学賞を受賞された大隅良典先生です。大隅先生は酵母でオートファジーを発見し、1993年に世界で初めてオートファジーに関わる遺伝子群を同定しました。ノーベル賞の受賞に至ったのは、この遺伝子の発見により基本的な分子機構が明らかになったことが大きな功績なのですが、現在論文数が急増しているのは主に哺乳類、特にその疾患との関わりが注目されているためです。大隅先生は酵母の研究が専門で、酵母細胞を使って研究をされていましたが、いずれオートファジー研究が動植物で大きく展開されていくことを予見されていました。そこで1996年に基礎生物学研究所（岡崎市）で研究室を立ち上げられたときに、それまでドイツで哺乳類細胞を使って分泌系路やエンドサイトーシス系路の研究をしていた私に声をかけてくださったのです。その頃はオートファジーが、ヒトの疾患に関わるような現象だとは考えられていませんでした。しかし、現在東京大学の



水島昇先生も参加して研究を進めた結果、哺乳類の研究が世界的に活発化し、重要な機能であることが明らかにされ、今では年に5,000報以上の論文が発表される活発な研究領域になっています。その後私は哺乳類におけるオートファジーの分子機構と生理機能を中心に研究してきましたが、2000年にLC3というオートファジーのマーカーになるタンパク質を発見したことで、生きた細胞でオートファジーを可視化することが可能になりました。この論文の引用数は今では4,000を超え、この成果によって哺乳類でのオートファジー研究の進展に貢献することができました。

生命機能の中での意義

酵母におけるオートファジーの主な役割は栄養のリサイクルです。栄養源がなくなり、細胞が飢餓状態に陥ると、自分の一部を分解してそれを栄養にするというのがオートファジーの一番根源的な役割ですが、おそらくこの機能だけなら現在のよう大きな注目を浴びることはなかったでしょう。ヒトのような高度な多細胞生物になると、多少飢餓状態になっても生死に関わる影響はありませんから、栄養供給の機能そのものはそれほど重要ではないと言えるためです。

オートファジーが多細胞生物でも重要だと考えられるのは、栄養供給のほかに2つの役割を持っているためです。そのひとつは代謝回転です。細胞は定常的なオートファジー（basal autophagy）によって新陳代謝を行い、その内容物を日々入れ替えています。例えば細胞内のタンパク質は1~2%が毎日壊されますが、エネルギーにはならず、新たにタンパク質として作り変えられています。これは一見無駄なプロセスのように見えますが、タンパク質を部品と考えると、常に部品を新品の状態にしていることとなります。建造物で例えると、紀元前に作られたギリシャのパルテノン神殿は堅牢な構造を持ち、現在も建物は残っていますが、老朽化により姿形は大変傷んでいます。一方で、日本の伊勢神宮も同じ時期に作られたのですが、式年遷宮といって、20年ごとに新築することにより今も完全な状態を保っています。これは生物も同じです。すなわち、最初から頑丈に作って長く維持しようとするのではなく、中身を入れ替えていくことで長持ちさせようとする発想です。この新陳代謝が生命と健康の維持に必須であることはすでに明らかになっています。ノックアウトマウスを作製して basal autophagy を停止させると、細胞が弱ったり死んだりすることから、様々な疾患との関連がフォーカスされてきたのです。

もうひとつの役割は、細胞にとって有害なものの排除です。前述の basal autophagy は非選択的な過程でランダムに起こり、周囲にあるものを適当に分解しています。しかし、侵入したバクテリアや異常なタンパク質の凝集塊など、有害な物質が細胞内に現れたとき、オートファジーは狙い定めてそれを除去します。これを選択的オートファジーと呼んでいるのですが、非常に効率が良く、しかもすべての細胞が持っているため強力な生体防御システムとなっています。私たちのグループは、2004年に病原性のA群レンサ球菌が細胞内に侵入したときにオートファジーが細菌を狙い撃ちで攻撃することを確認しました。オートファジーが細菌感染を抑制することを発見した最初の報告です。これらの発見によって選択的オートファジーという概念ができ、また疾患との関連が着目されるきっかけとなりました。

この病原性細菌に対する選択的オートファジーでは、実は菌そのものを認識しているのではないらしいということがわかっています。共通性がないさまざまな種類の細菌をいかにして認識するのかということは大きな謎だったのですが、私たちは病原体の代わりに人工的なビーズを細胞内に侵入させる実験から、細胞外の分子を取り込むときに作られるエンドソームに穴が開くことがオートファジーの引き金になっていることを突き止めました。では何を標識しているのか。細胞内にある小器官、例えば神経細胞内のミトコンドリアでは損傷により膜電位が低下すると、Parkinというパーキンソン病の原因タンパク質が酵素活性を示し、ユビキチン化が起こります。この場合、ユビキチンを損傷のマーカースとしてオートファジーが誘導されることがわかっています。損傷したエンドソームにおいても膜上でユビキチン化が起こり、その部位にATGタンパク質が集まってくることが確認されています。ただ、なぜユビキチンがターゲットなのか、またそれをどのように認識しているのかなど、詳しいメカニズムはまだわかっていません。選択性の問題は非常に大きな問題で、今盛んに研究が行われているところです。

多様な疾患の関わり

具体的な疾患に結びつくような研究も進められています。オートファジーの過程でオートファゴソームと結合するリソソームは、内部に消化酵素を含んでいるため、膜に損傷を受けると消化酵素が細胞質内に漏出して人体に有害な影響を及ぼします。例えば痛風の原因となることで知られる高尿酸血症では、腎障害も起こります。これは腎臓の細胞が血中の尿酸の結晶を取り込んでしまい、それがリソソームを傷つけるためです。私たちはこのリソソームの損傷もエンドソームと同様にオートファジーのターゲットになっているのではないかと考え、腎臓内科との共同研究で、この病態にオートファジーが関与していることを突き止めました。腎臓において特定のオートファジー関連遺伝子をノックアウトしたマウスを高尿酸血症にすると、腎障害の悪化が認められたのです。このことは、普段はオートファジーが損傷を受けたリソソームを選択的に除去して腎障害を抑制しており、オートファジーの機能が低下したときに腎障害の悪化という形で現れるというメカニズムを示唆しています。

オートファジーは有害な物質だけでなく、細胞内に過剰に存在する物質も除去する働きがあることも最近の研究でわかりました。脂肪細胞の内部には、脂肪の周囲をリン脂質が覆う構造を持った脂肪滴と呼ばれる小器官があります。この脂肪滴が肝臓内で増えすぎると、脂肪肝という病的状態になります。これは高脂肪食の取りすぎによる環境要因で起こるのですが、日本人でも約3,000万人もの患者がいるとされ、放置すると肝硬変からやがて肝がんに至る恐ろしい病態です。私たちは消化器内科と共同研究を行い、脂肪肝の原因がオートファジーの低下であることと、さらにその仕組みを明らかにしました。2009年に私たちが発見したRubiconというタンパク質は、オートファジーを抑制的に制御します。大隅先生が見つけたATGはオートファジーを促進するタンパク質なのですが、逆にオートファジーの過剰な活性化を防ぐタンパク質も存在しているのです。この研究では、マウスに高脂肪食を与えるとRubiconが増加することがわかりました。すなわち、通常なら脂肪滴が増えすぎるとオートファジーが選択的に分解しているのですが、Rubiconの発現が増加するとオートファジーが起こらず脂肪滴が蓄積し、脂肪肝になることを示しています(図2)。

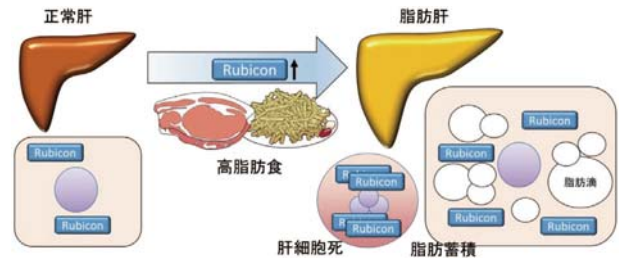


図2：脂肪肝発生のメカニズム

脂肪食は肝細胞のRubiconを増やして脂肪分解を抑制し、細胞死を促進する。

©大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝医学講座 遺伝学教室

これを証明するために肝臓でのみRubiconが発現しないようなノックアウトマウスを作製して調べたところ、脂肪食を与えても脂肪肝にはならず、Rubiconが脂肪肝の原因であることが示されました。ただ、細胞がどのようにして脂肪滴が増えすぎた状態を感知しているのか、また数以外にも時期などの要因が関与しているのかはまったくわかっておらず、この現象についても詳しいメカニズムの解明は今後の研究を待つこととなります。

がんとオートファジーの関係は少々複雑です。オートファジーにがんを抑制する働きがあることは明確です。例えば肝臓でオートファジーをノックアウトしたマウスではがん化が生じます。これは恐らく、壊れたミトコンドリアなどを除去することで、発がんをもたらす活性酸素の発生を抑えているためではないかと考えられています。しかし、いったん細胞ががん化してしまうと、その細胞はオートファジーを使って生き延びます。がん細胞ももともと細胞ですから、それ自身も当然オートファジーの能力を持っていて、細胞を守るという機能により生存に有利に作用します。すなわち、オートファジーという機能の側面からは矛盾がないのですが、生物全体としてみたときに両刃の剣となるわけです。

がん細胞の生存には栄養源の確保が重要なのですが、転移や浸潤の最中、他の細胞から栄養をもらえないような状況でオートファジーを起こし、生き延びながら浸潤、転移を進めていると考えられています。また、抗がん剤への曝露によって生存が脅かされた場合にも一部のがん細胞がオートファジーによって生き残り、その間に耐性を獲得するというメカニズムが想定されています。こうした仮説から、抗がん剤とオートファジー阻害剤の併用が有効なのではないかというアイデアが生まれ、実は米国ではすでに治験が始まっています。とは言え、現時点でオートファジーに特異的な阻害剤は存在しないため、リソソームのpHを上げて分解を止める作用のあるクロロキンやヒドロキシクロロキンが用いられているのですが、オートファジー以外の細胞機能にも影響を及ぼすため、副作用の懸念があります。がん治療にオートファジーの仕組みを利用するには、特異性の高い薬剤の開発が必要でしょう。また、がんの種類によってオートファジー阻害による有効性が異なるということが最近の研究で示唆されています。何がその差を生んでいるのかを調べることで、より有効なテーラーメイドの治療も今後は可能になるかもしれません。

大阪大学オートファジーセンターの取り組み

こうした研究によってわかってきたのは、組織によってオートファジーの役割は多様であるということです。そのため、これからのオートファジー研究の大きな課題は、組織ごとに研究を

進め、疾患との関わりを明らかにしていくということになります。

これを受けて、大阪大学では2015年にオートファジーセンターを開設しました。その目的は、ただオートファジーを研究するだけでなく、私たちのようなオートファジーの基礎研究者と臨床の先生方をつなぐことであり、現在のところ大阪大学内の10診療科に参加していただいています。私たちからは技術やノウハウや知識を提供して、様々な分野の研究室に対して、共同研究の形でサポートしていくという枠組みです。

個別の共同研究というのは以前から行われていて、それほど珍しいことではありません。オートファジーセンターの役割は、研究者たちが物理的に同じ場所に集まって、基礎と臨床をまたいだ情報の交換を促すことにあります。近年の臨床研究は細分化されていて、あまり横の情報交換はありません。オートファジーセンターの取り組みはオートファジーを横糸にして、分野横断的に各臨床分野での研究を活性化することによりオートファジーの全体像も浮かび上がらせるという、世界でもおそらく例のない試みだと考えています。

先述の肝臓の研究に次いで成果が期待できそうなのは、循環器内科の研究です。循環器は早くからオートファジーとの関連が指摘されていて、論文も数多く発表されています。心筋細胞でだけオートファジーが起こらないコンディショナルノックアウトマウスを作製すると、それだけでは何も起こりません。ところが、心臓に圧負荷を与えると正常なマウスよりも心不全が起こりやすく、また老化すると心不全が起こりやすくなるという現象が観察されています。つまり、オートファジーが心不全の発症を抑制しているのです。今後の展開を楽しみにしている研究です。

ほかに注目を集めているのは神経変性疾患です。今後ますます重要性を増していくと考えられる疾患ですので、私たちだけではなく世界の製薬企業はどれもオートファジーを使ったアルツハイマー病などの治療法の開発を模索しています。そのためには、がん治療薬と同じく組織特異性が鍵になりますので、それを見つけるため数多くの研究機関がしのぎを削っているという状況です。

科学を文化として根付かせる

オートファジーはすべての細胞が持つファンダメンタルな機能なので、これまで特に日本ではなかなか創薬のターゲットにはなりません。しかし、まだ疾患との関わりメカニズムを調べている段階ではありますが、重要な知見が次々と世に出ており、そこから創薬シーズが出てくるのが期待できます。基本的な生命機能や疾患の仕組みを知って、その上で治療戦略を立てるべきだというのが私の信念であり、また現代医学自体がそういう方向に向かっているため、オートファジー研究は医学研究のあり方という点でも先駆的な役割を担っているとも言えます。このたび大隅先生がノーベル生理学・医学賞を受賞されましたが、これは基本的な機能の解明に対して出されたものなので、今後の応用的な研究でまたノーベル賞が出るかもしれません。疾患との関わりがわかったことで米国が非常に力を入れてきていますが、基礎研究ではまだ日本がリードしているので、その強みを活かすためにも、ぜひ若い研究者の方々にオートファジー研究、特に基礎研究に参加してほしいと思います。

基礎研究は、大隅先生も述べられたようにすぐに「役に立つ」研究ではありません。そもそも確実に「役に立つ」ことがわかっていたら研究する必要はなく、研究は役に立つかどうか分からないところからスタートしなければいけないものなのです。その結果として役に立つ成果が出れば嬉しいことですが、私は研究が最後まで役に立たなくても許容されてもよいのではないかと考えています。ノーベル賞の国スウェーデンでは、大隅先生の出演する番組が流れると多くの人がそれを見ていて、皆ある程度オートファジーのことを理解しています。つまりこれは、科学が芸術やスポーツなどと同じく文化として受け入れられているということであり、非常に素晴らしいことだと思うのです。そのためには、科学の面白さを一般の方々にも伝えていくことが必要であり、それを他の文化のようになりやすく情報発信するのが、私たち研究者の責務であると考えています。



よしもり たもつ
吉森 保

大阪大学大学院生命機能研究科細胞内膜動態研究室および医学系研究科 遺伝学教室 特別教授
大阪大学大学院医学系研究科附属オートファジーセンター・センター長

1981年大阪大学理学部卒業。同医学研究科博士課程、関西医科大学助手、基礎生物学研究所助教授、国立遺伝学研究所教授等を経て、2006年に大阪大学微生物病研究所教授。2010年より生命機能研究科および医学系研究科教授。2016年よりオートファジーセンター・センター長。文部科学大臣表彰科学

技術賞、Thomson Reuters "The World's Most Influential Scientific Minds 2014"、上原賞など国内外の表彰・受賞多数。主要な研究テーマは「細胞内ロジスティクスおよびオートファジーの分子機構と疾患との関連」。

インタビューを終えて

オートファジーは今もっとも注目を集める研究テーマのひとつですが、この研究を通じて基礎研究を盛り上げていきたいという吉森先生の熱い思いを感じました。記事内の写真にも見えるアヒル (Rubber Duck) は、海外で発表や講演を行う際に、先生が自分の研究を印象付けようとトレードマークとして使用されていたとのこと。オートファジーを世界的に確立した研究領域にしようという意識を常に持たれていたことが伺えます。

科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。



Mind the Gap : 鳥のさえずりの無音のリズムに刻まれた種の特異性を読み出す神経細胞群

Mind the gap: Neural coding of species identity in birdsong prosody

Science 09 December 2016: Vol. 354, Issue 6317

● 今回の論文についての解説をお願いします。

ヒトが会話によるコミュニケーションから言語を発達させるように、歌を唄うトリ、ソングバードは発達期に成鳥の歌を聴いて真似することで歌を学習します。ソングバードの一種であるキンカチョウはオスのみが求愛歌である歌を唄い、個体ごとに異なる歌を唄いますが、キンカチョウのヒナは自身の種の歌を聴き分け、これを学習します。しかしこれまで、キンカチョウがどのように自身の種の歌を聴き分けて学習し、個体に固有の歌を発達させるのか、その神経メカニズムは明らかになっていませんでした。

今回の研究においてキンカチョウのヒナを別種のソングバードであるジウシマツに育てさせたところ、キンカチョウのヒナはジウシマツの歌の要素を学習したにもかかわらず、歌のテンポ（歌の間の空白時間パターン）は聴いた経験がないキンカチョウの歌の特性を維持していました。またこの歌のテンポが脳内でどのように処理されているのかを調べてみると、キンカチョウの第一次聴覚野に、歌に反応する細胞群とは異なる、歌のテンポに特異的に反応する神経細胞群が見つかりました。このテンポに反応する神経細胞群は、音と音の間の空白時間の長さに依存して反応し、その長さがキンカチョウの歌に含まれる空白時間の長さの範囲にあるときに最もよく反応しました（図）。また、キンカチョウの歌の要素を変更しても空白の長さを保っていればよく反応するのにに対し、キンカチョウの歌でも空白の長さを変えた歌や他種のトリの歌には反応しませんでした。このテンポに反応する神経細胞群の反応特性はジウシマツに育てられても、隔離して育てられても変化することはなく、生得的に備わっていると考えられました。

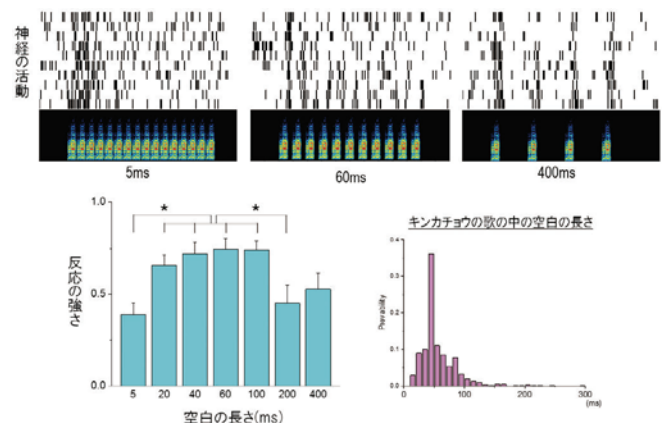
これらのことから、キンカチョウは空白時間のテンポに種の特異性という信号を埋め込み、神経回路がこの特性を識別することで、生得的に自身の種の歌を学習していることが考えられます。キンカチョウは歌を学習する際、種の同一性を保つ一方で、自身に固有の歌を発達させなくてはなりません。音の空白に「種」の同一性をコードし、これを保ちながら歌を学習することで個性を得るという戦略により、これを可能にしていると考えられます。

トリも
「間」を読む!?



沖縄科学技術大学院大学
臨界期の神経メカニズム研究ユニット
矢崎 - 杉山 陽子 准教授

キンカチョウは発達期の特定の時期「臨界期」にのみ歌を学習します。私たちの研究室ではこのキンカチョウを用いて「聴く」という経験がどのように神経回路を発達させ、それが後の「唄う」という学習を制御するのか、なぜ親鳥の歌しか学習しないのか、なぜ臨界期にのみ学習できるのか、といった脳のメカニズムを解明しようとしています。行動学的に他個体とのコミュニケーションから歌学習が行われること、臨界期にのみ学習が行われることなどがよくわかっているキンカチョウを用いて研究を行うことで、臨界期のメカニズムなどヒトにまで共通する神経のメカニズムが明らかになることを目指しています。



図：テンポ細胞の反応する空白の長さ
キンカチョウの歌の中の音の1つを繰り返し、間の空白の長さを変えて聞かせると、最もよく反応する空白の長さ（20～100ms）は、キンカチョウの歌に含まれる空白の長さと同じである。

■ サイエンス日本語版ホームページ

サイエンス日本語版ホームページがリニューアルされ、さらに使いやすいデザインとなりました。*Science*等に掲載された最新の研究論文へ簡単にアクセスできます。メールマガジンの登録もこちらから! www.sciencemag.jp

ASCAは、*Science*を発行する米国科学振興協会 (AAAS) からの委託を受け、Science Japan Customer Service Officeとしてカスタマーサービスを担当しています。