

## 特集にあたって 飛躍するオートファジー研究

## Rapid Progress of Autophagy Research

山 本 章 嗣

長浜バイオ大学

キーワード：オートファジー，タンパク質分解，オルガネラ，分子生物学，電子顕微鏡

トリノ冬季オリンピックの2006年に大隅良典先生が本誌で特集された“進展するオートファジー研究”から4年が経ち、そこで予言されたように、オートファジー研究は大きく飛躍した。2010年バンクーバー冬季オリンピックの余韻の残るなかで、本誌において再びオートファジーの特集を組めたことに大きな喜びを感じている。

顕微鏡なくして、生命現象を分子の言葉で語る事はできないと私は思う。ポストゲノム時代の現在においては、様々な生体分子群が細胞内や生体内でいかに空間的・時間的に共同して複雑な生理機能を紡いでいるかを解明することが重要な課題となっている。このため、顕微鏡の占める位置はきわめて重要である。オートファジー研究の進展も、まさに、分子生物学と光学顕微鏡、電子顕微鏡とのすぐれた連携の賜物であった。1993年の大隅らによる出芽酵母のオートファジー必須遺伝子群(ATG)の単離・同定を端緒にして、その後の10数年間でオートファジーの研究は飛躍的に発展し、ATG遺伝子群の機能に加えて、オートファジーの様々な生理学的意義が次々と明らかにされてきた(表1の年表参照)。現在も、オートファジー研究は益々広がりを見せており、研究者の増加も相まって研究のスピードを上げている。

最近の話題として注目されるのは、古くからの謎であった

“隔離膜の起源”と“オートファジーの選択性”に関して、その答えが見出され始めたことである。“隔離膜の起源”については、電子線トモグラフィーにより小胞体膜と隔離膜との連続性が示され、新たな小胞体起源説が提唱された(西野一林の稿参照)。この説では、小胞体から脂質などの膜材量が供給され新しい膜が形成される。オートファジーの膜動態の解明には、今後、Live CLEM(小林らの稿参照)などの高度な顕微鏡技術が威力を発揮するであろう。“オートファジーの選択性”については、ユビキチン化タンパク質の凝集体形成とその選択的オートファジーに働くp62(SQSTM1, 表1)やマイトファジーの受容体(岡本らの稿参照)が同定され、その分子機構の解明が進んでいる。オートファジーはまだ若い研究分野であり、脂肪滴(篠原らの稿参照)、初期胚(塚本らの稿参照)への関与、ATG5非依存性オートファジー(清水らの稿参照)など、現在でも新しい発見の枚挙に暇がない。今後も、ホットな話題を提供し続けるであろう。

本特集では、オートファジー研究の最前線にいる研究者に最近の話題をレビューしていただいた。特集に当たり、この機会を与えていただいた関西医科大学・病理学第二講座・螺良愛郎教授に深く感謝いたします。

表1 オートファジーの年表

1950'	超薄切片法による細胞の電子顕微鏡観察	2001	酵母 pre-autophagosomal structure (PAS) の発見
1955	リソソームの発見	2004	オートファジーによる細胞内感染細菌の除去
1962	電子顕微鏡によるオートファジーの発見	2004	Atg5 ノックアウトマウスの解析
1973	オートファジー細胞死の記載	2005	p62 (SQSTM1) によるユビキチン化凝集体の選択的オートファジー
1977	アミノ酸によるオートファジーの制御	2006	神経特異的 Atg5 ノックアウトによる脳変性疾患
1982	阻害剤 3-メチルアデニン	2008	オメガソームからのオートファゴソーム形成説
1982	オートリソソーム分画の単離法	2008	Parkin と傷害ミトコンドリアのマイトファジー
1990	免疫電子顕微鏡法による小胞体起源説	2008	初期胚発生とオートファジー
1990	酵母の CVT 経路の発見	2008	急性膵炎とオートファジー
1992	出芽酵母のオートファジー発見	2008	急性膵炎とオートファジー
1993	出芽酵母 ATG 遺伝子群の同定	2009	出芽酵母マイトファジーの受容体 Atg32
1995	ラパマイシンによるオートファジー亢進	2009	HIV 感染とオートファジー
1997	PI3 kinase 阻害によるオートファジー抑制	2009	リポファジー(脂肪滴分解)の提唱
1998	ATG12-ATG5 ユビキチン様結合システムの発見	2009	電子線トモグラフィーによるオートファジー解析
1998	TOR によるオートファジー制御	2009	Atg5 非依存性オートファジーの発見
1999	癌細胞における Beclin 欠損	2009	Atg16L と腸管免疫
2001	Atg5-GFP によるライブイメージング	2010	オートファゴソームを介した新規分泌機構の発見
2001	オートファゴソームマーカー LC3-GFP の使用	2010	オートファジーの Live CLEM