

# オートファジー研究の歴史と今後の展開

*Autophagy research ; history and prospects*

東京工業大学フロンティア研究機構特任教授 大隅 良典 *Yoshinori Ohsumi*

## Key words

オートファジー, ATG, 酵母, 液胞

## Summary

ここ半世紀の生物学の進歩は目覚ましく、われわれが抱く細胞像も大きく変化し、生命がいかに動的な存在かが明らかにされてきた。タンパク質は絶えず合成と分解の平衡によって維持されている。細胞内のタンパク質分解は、オートファジーやユビキチン-プロテアソーム系が主要な役割を分担しており、合成に劣らないほどの遺伝子が関わるということが明らかになりつつある。

オートファジーは、自己構成成分をリソソームに輸送

して分解する過程として発見されて以来、既に60年以上の時間が流れている。オートファジー研究の近年の展開は目覚ましく、その分子機構の解明や高次生理機能、さらにはさまざまな病態にも関わるということが明らかにされつつある。本稿ではこのような研究のきっかけとなった酵母のオートファジー研究の経緯を紹介し、今後の研究を展望したい。

すべての細胞は、核に存在する遺伝情報に基づき、それぞれの細胞活動に必要なタンパク質を絶えず合成している。この事実は分子生物学の基本として知らない人はいないだろう。だが、これらのタンパク質のその後の運命はどのように決められているのだろうか。タンパク質が生命活動の担い手として生化学に登場して以来、長い間タンパク質は生体のなかで比較的安定なものであると考えられてきた。1940年代に、ドイツ生まれの米国の生化学者のルドルフ・シェーンハイマー

(R. Schoenheimer)は同位体を用いた測定法を開発し、体内でタンパク質は合成と分解の動的な平衡関係にあることを見事に示すことに成功したが、その成果は当時それほど注目を集めることはなかった<sup>1)</sup>。その後、生体内のタンパク質の寿命を測る研究が進められ、タンパク質にはそれぞれ固有の寿命があることが明らかになった。しかも興味深いことに、タンパク質の寿命は数分~数ヶ月と非常に大きな幅をもっている。現在では、われわれの体を構成しているタンパク質は、ほぼ2~

3ヶ月ですべて入れ替わっていることが広く理解されるようになった。

では、細胞のどこでどのようにしてタンパク質は分解されているのだろうか。また、分解は重要な生理機能を担っているのだろうか。細胞内の分解機構に関する大きな契機は、1955年の、ベルギーの細胞生物学者クリスチャン・ルネ・ド・デューブ(C. de Duve)によるリソソームの発見である。彼は、遠心分離による細胞分画法によって、酸性ホスファターゼ活性をもち、さまざまな加水分解酵素を含むオルガネラ