

基礎医学とのダイアログ

オートファジーの膜動態分子機構と病態への関与

Human pathology and membrane dynamics in autophagy

大阪大学大学院医学系研究科遺伝学教室特任助教

川端 剛 *Tsuyoshi Kawabata*

大阪大学大学院生命機能研究科 / 医学系研究科遺伝学教室教授

吉森 保 *Tamotsu Yoshimori*

Key words

オートファゴソーム, オートリソソーム, PI3P, Rubicon

Summary

細胞内バルク分解システムであるオートファジーがさまざまな疾患を防ぐ細胞内防御機構として注目されている。これまでに、多くのタンパク質 (Atg タンパク質) が複雑に絡み合い、オートファジーを担う膜構造のオートファゴソームを作り上げる機構が解析され、疾患の予防と治療への応用の基盤が確立しつつある。一方、細胞内

分画を包みこんだオートファゴソームがリソソームと融合し、内容物を分解する後期過程についても、いまだ多くの不明点を残しながらも急速な勢いで明らかにされつつある。本稿では、この発展の著しい後期過程についてさまざまな遺伝性疾患との関連をふまえ、最新の知見を交えて解説する。

はじめに

細胞内バルク分解機構であるオートファジーが飢餓時の栄養供給のみならず、さまざまな疾患を引き起こす因子を分解する、つまり細胞内防御機構として働くことが近年明らかになっている。既に他稿で詳しく述べられているように、オートファジーは神経変性疾患、腎障害、肺線維症などを防ぐのみならず、感染した細菌の除去にも関与している (xenophagy)¹⁾²⁾。また、傷つ

いたリソソームの修復にも必要である (lysophagy)³⁾⁴⁾。さらに、癌細胞の生存にはオートファジーが必要であり (詳しくは他稿を参照されたい)、オートファジーを制御する詳しい機構の解明がこれら疾患の治療に繋がること期待されている。基礎的なメカニズムを知るうえで焦点になってきたのが、オートファゴソームを作る隔離膜 (phagophore) の起原である。これまでに隔離膜の形成の場として小胞体、ミトコンドリアの関与が示唆されてい

たが⁵⁾⁶⁾、われわれの研究室では3台の高感度 CCD カメラによる同時蛍光観察を行い、2つの細胞内小器官の接触部位こそが形成点である証拠を得た⁷⁾。これからさらに詳細な分子機構が明らかになっていくと予想されるが、大まかな方向性は提示されたといえよう。また、オートファゴソームに含まれた内容物は各種分解酵素が詰まったリソソームにより分解される。このリソソームとの融合の機構を解明することが、オートファゴソームの形成と並び