



「オートファジーを支える膜動態の解析に基づく細胞内膜形成機構の解明」

（平成 15～18 年度 特別推進研究「オートファジーを支える膜動態の解析に基づく細胞内膜形成機構の解明」）

所属（当時）・氏名：基礎生物学研究所分子細胞生物学研究部門・教授・大隅 良典
（現所属：東京工業大学フロンティア研究機構・特任教授）

1. 研究期間中の研究成果

・背景（事象の初歩的な説明）

オートファジーは真核生物に普遍的な自己構成成分のリソソーム/液胞内大規模分解機構である。代表者は光学顕微鏡観察により、酵母のオートファジーを発見し、電子顕微鏡によりその過程を記述した。遺伝学的なアプローチを開始し、世界に先駆けてオートファジーに関わる多数の *ATG* 遺伝子群の同定に成功した。これらが高等動植物に至るまで広く保存されていることを示した。*Atg* タンパク質の機能解析を進め、*Atg8*, *Atg12* の2つのユビキチン様結合反応系、PI3 キナーゼ、*Atg1* タンパク質キナーゼなどの機能単位からなり、オートファゴソーム形成を担っていることを明らかにした。

・研究内容及び成果の概要

Atg5 のノックアウトマウスを作成し、哺乳類では出産時の一時的な飢餓を乗り越えるためにオートファジーが必須であることを示した。*GFP-LC3* を全身で発現するトランスジェニックマウスを作成し、個体の様々な臓器において、オートファジーで飢餓誘導されるかを明らかにした。酵母の飢餓誘導性のオートファジーに初期過程に必須な新規因子 *Atg17* を同定し、*Atg* タンパク質が 5 つの機能単位からなることを明らかにした。全ての *GFP-Atg* の網羅的な細胞内可視化により、それらがオートファゴソーム形成の場である PAS 形成における機能単位間のヒエラルヒーを提唱した。またオートファジーがアミノ酸プールの維持に重要な役割を持つことを証明した。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

本研究課題で提案した主要な課題は 4 年間の研究の評価に基づき特別推進研究「オートファジー分子機構とその多様性の解明」として継続され、再度前年度申請を行い 2011 年より特別推進研究「オートファジーの分子機構の解明と細胞生理学への統合」として現在も継続されている。オートファゴソーム形成を支える膜動態の機構解明はこれまでの研究の蓄積をもとに、まさしく分子レベルで理解ができる段階を迎えている。本研究課題の終了後に合計 42 報の原著論文を発表しているが、一貫したオートファジーの分子機構の解明の成果は国際的にも高い評価を得ており、代表者の論文は年間 2700 程の被引用数となっている。

・波及効果

代表者による *ATG* 遺伝子の同定とその普遍性が明らかになり、オートファジー研究の質が激変し、多様な生物で遺伝子のノックアウト、ノックダウンにより、オートファジーの高次生理機能、病態や疾病との関わりを示す論文が多数一流誌を飾っている。一方酵母を用いた分子機構の解明は、基本的にヒトに至るまでよく保存されていることが示され、我々の研究が分子機構の理解を先導している。

