

生物系

細胞内のリサイクルシステムを統合的に制御する機構を発見

大阪大学微生物病研究所 教授 **吉森 保**



研究の背景

細胞は、細胞内消化器官であるリソソームにたんぱく質などを運んで分解し、エネルギーや新しいたんぱく質などにリサイクルしています。細胞外のものを取り込んでリソソームに運ぶ仕組みをエンドサイトーシス、細胞の中のをリソソームに運ぶ仕組みをオートファジーと呼びます(図1)。細胞は、栄養飢餓時に自己の成分を分解して栄養源にしますが、それを担うのがオートファジーです。普段も細胞内を掃除していて感染症やアルツハイマー病などを防いでいることなどが、最近分かってきて大変注目されています(図2)。これらリソソームへ物質を輸送しリサイクルするシステムは、人間社会の物流管理(ロジスティクス)同様巧妙に制御されていると考えられるものの、その仕組みはあまりよく分かっていませんでした。

研究の成果

今回私たちは、ベクリンというオートファジーに関わる因子に結合する2つの因子を発見しAtg14Lとルビコンと命名しました。そしてベクリンにAtg14Lが結合するとオートファジーを促進する一方、

ルビコンと結合したベクリンはオートファジーとエンドサイトーシスを抑制することを示しました(図3)。つまり両者は、ベクリンを介してスイッチの役割を果たしており、ルビコンはオートファジーだけではなくエンドサイトーシスも同時に制御しています。

今後の展望

ベクリンの遺伝子を破壊したマウスでは、がんが多発することが知られています。おそらく今回私たちが発見した調節機構がうまく働くことで、細胞のがん化を防いでいると思われます。さらなる研究により将来がん予防の手がかりが得られるかもしれません。オートファジーは、その他にも炎症反応・心不全・糖尿病の抑止、寿命延長、免疫制御など多岐に亘る役割を持つことが分かってきて、生命科学で最もホットな分野になっています。それを主導しているのが日本です。今後も日本がこの分野のリーダーとして医学にも役立つ情報を数多く発信できるよう、私たちが細胞内のリサイクルのための物流制御、すなわち細胞内ロジスティクスの研究をさらに展開していきたいと思っています。

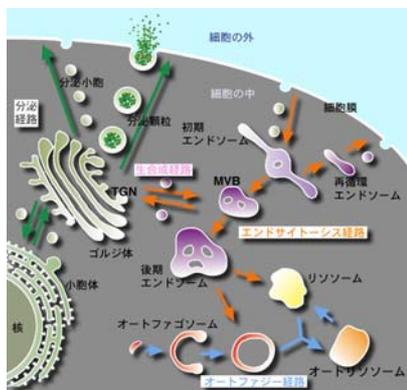


図1 細胞の中には様々な物流経路があり、人間社会のような交通網を形成している。

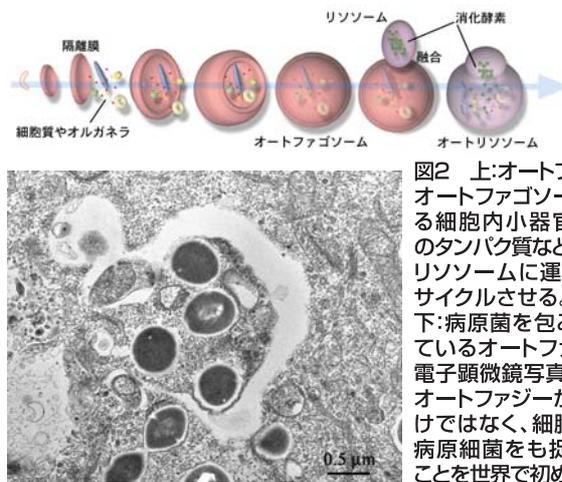


図2 上:オートファジーでは、オートファゴソームと呼ばれる細胞内小器官が、細胞中のタンパク質などを包み込み、リソソームに運んで分解・リサイクルさせる。下:病原菌を包み込もうとしているオートファゴソームの電子顕微鏡写真。私たちは、オートファジーが自己成分だけではなく、細胞に侵入した病原細菌をも捉え分解することを世界で初めて見出した。

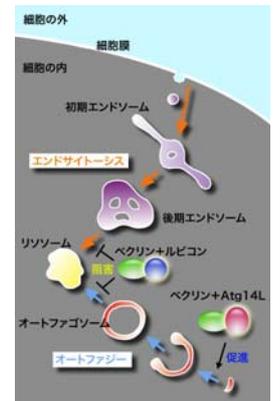


図3 ベクリンに結合する因子の違いによって異なる制御が行われる。

関連する 科研費

平成15-19年度
平成20-24年度

特定領域研究「リソソームを中心とした輸送ネットワークの分子機構と機能」
新学術領域研究(研究領域提案型)
「細胞内分解系ロジスティクスの疾患における役割と作動機構の解析」