



Yoshinori Ohsumi

大隅良典

現職

東京工業大学名誉教授
分子細胞生物学者



略歴

- 昭和20年(1945) 福岡県福岡市生まれ
- 昭和38年(1963) 福岡県立福岡高等学校卒業
- 昭和42年(1967) 東京大学教養学部基礎科学科卒業
- 昭和44年(1969) 東京大学大学院理学系研究科修士課程修了
- 昭和47年(1972) 東京大学大学院理学系研究科相關理化学専門課程博士課程、単位取得退学
- 昭和49年(1974) 東京大学理学博士号取得
- 昭和49年(1974) 米国ロックフェラー大学・研究員
- 昭和52年(1977) 東京大学理学部助手
- 昭和61年(1986) 東京大学理学部講師
- 昭和63年(1988) 東京大学教養学部助教授
- 平成 8年(1996) 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所教授
- 平成16年(2004) 自然科学研究機構 基礎生物学研究所教授
- 平成21年(2009) 東京工業大学特任教授
- 平成26年(2014) 東京工業大学名誉教授



主な受賞歴

- 平成17年(2005) 藤原賞
- 平成18年(2006) 日本学士院賞
- 平成21年(2009) 朝日賞
- 平成24年(2012) 京都賞
- 平成25年(2013) トムソン・ロイター引用栄誉賞
- 平成27年(2015) ガードナー国際賞



東京工業大学
Tokyo Institute of Technology



人間にとって飢餓とは？

－ 細胞が自らを分解する「オートファジー(自食作用)」研究の世界を拓く －

概要

タンパク質は生命を支える高分子であり、遺伝情報に基づく合成の仕組みは分子生物学の王道としてよく理解されてきました。一方、私たちの体は絶えまないタンパク質の合成と分解の平衡によって支えられています。私たちの体のタンパク質は2、3ヶ月で完全に入れ替わっています。遭難の記事に見られる様にヒトは水だけでも長時間生き続けられます。野生の動物は何日も獲物にありつけないことがよくあります。生物はこのように時に自分自身の一部を分解して再利用することで必要なタンパク質を合成して生きながらえています。実際、私たちのタンパク質の材料であるアミノ酸は食物から一部を得られますが、その大半は自分のタンパク質をリサイクルして得ています。

このように細胞が自分自身のタンパク質を分解するための最も大事な過程がオートファジーと呼ばれる過程です。オートファジーの機構の理解は長らく進みませんでした。大隅博士はその仕組みを酵母を使って分子レベルで解明することに成功し、現在の爆発的な研究のきっかけを作りました。

オートファジーという現象はノーベル賞学者のクリスチャン・ド・デューブ博士により1962年に命名されました。さまざまな細胞でオートファジーの観察は行われてきましたが、その分子レベルでの解明はほとんど手つかずでした。なぜならば、細胞内でオートファジーを検出する唯一の手段として電子顕微鏡が必要であり、生化学的な解析も難しいことが理由でした。大隅博士は、単細胞である酵母を使い、酵母を飢餓状態に置くことによって、オートファジーの過程を世界で初めて光学顕微鏡を通じて肉眼で観察することに成功しました(写真1)。以来、この光学顕微鏡下に観察ができるという利点を利用してオートファジーに必須な18個の遺伝子を特定し、その遺伝子からつくられるタンパク質の役割を解明するなど、この研究分野を先導してきました。これらの遺伝子の同定は、これまでのオートファジーの研究を一変させることになり、ヒトに至るまでさまざまな生物においてオートファジーの役割が明らかになりつつあります。オートファジーは、細胞内のリサイクル機能だけではなく、不要または損傷したタンパク質やミトコンドリアを除去したり、侵入した細菌を取り除くことで、細胞内をきれいに管理していることが明らかになりました。オートファジーが機能しないと細胞内に不要な物質がたまり、アルツハイマー病など神経変性疾患やガンなどが引き起こされることが分かり、医療においてもその重要性が認められています。

【背景—なかなか解明されなかったオートファジー—】

1955年、細胞生物学者のクリスチャン・ド・デューブは、細胞の中にタンパク質分解酵素を含んでいる細胞小器官を見つけ、これを“リソソーム”と名付けました。その後、分解されるものがどのようにしてリソソームの中に送り込まれるかについて電子顕微鏡での観察が開始されました。細胞が自分自身の一部をリソソームに送り込んで分解する過程をオートファジーと名付けました。しかしその過程に必須な遺伝子や因子などは長らく謎のままでした。オートファジーの検出には技術と時間が掛かる電子顕微鏡観察が必要であり、分解の生化学的な解析も困難でした。

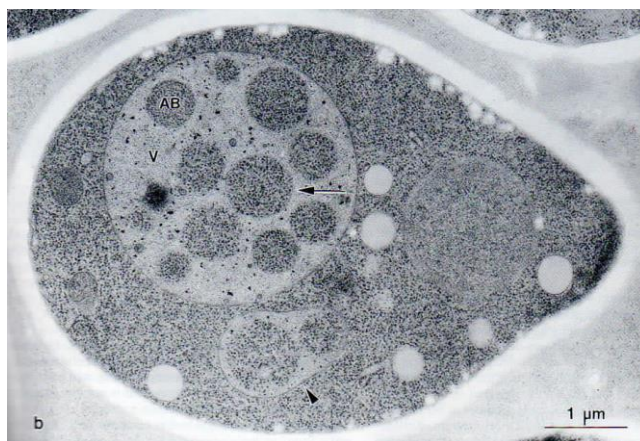
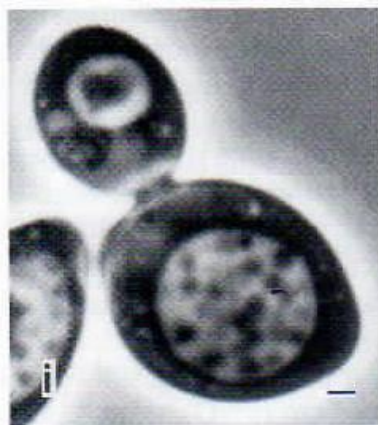


写真1：大隅博士が酵母で初めて光学顕微鏡で観察したオートファジー(左)と飢餓細胞の電子顕微鏡像(右) 液胞内にたくさんの球形の構造がブラウン運動によって激しく動き回っている。大隅博士は電子顕微鏡観察によりこの粒子が飢餓によって、細胞が自身の細胞質の一部を膜に囲んで液胞に送り込んだことを確信した。



【成果—酵母のオートファジーを世界で初めて観察。その必須遺伝子18個を決定】

このような状況を打開したのが、大隅博士の酵母を使った研究でした。大隅博士は、酵母にある液胞という構造にアミノ酸などが輸送される機構やその役割を研究していました。液胞がそれまで考えられていたような不活性な存在ではなく、活発な輸送などを通じて細胞内の恒常性の維持に深く関わっていることに気付いていました。こうした経緯から、1988年に初めて自分の研究室を構えた時、酵母の液胞におけるタンパク質分解の機構解明に取り組むことにしたのです。液胞には、動物細胞のリソソームと同様に内部が酸性のタンパク質分解酵素が多く含まれています。液胞は動物細胞のリソソームよりも大きく、光学顕微鏡で内部を容易に観察することができます。

まず、自分自身のタンパク質の分解が盛んに行われるのは、細胞内のタンパク質の大規模な作り替えが進む時に違いないと予想して、酵母が飢餓によって誘導される胞子形成に着目しました。飢餓状態にした酵母の液胞を観察しても、大きな変化は認められませんでした。そこで、液胞内のタンパク質分解酵素が欠失した酵母細胞を飢餓にしてみると、液胞内にたくさんの球形の構造が激しくうごめいている様子が見られたのです（写真1）。世界で初めて、オートファジーの光学顕微鏡観察に成功した瞬間でした。この過程の電子顕微鏡解析によって、液胞内の構造は細胞質の一部を膜が取り囲んだ構造であることが明らかになりました。さらに、飢餓によって細胞質に小さな膜構造が現れ、伸び出して閉じた2重膜構造が作られ、それが液胞と融合することで液胞内に放出される過程であることが分かりました。（図1）。

酵母のオートファジー発見により、その過程の遺伝学的な解明への道が拓けました。オートファジーができない変異株を分離することによって、初めてオートファジーに関連する遺伝子（ATG遺伝子）を18個突き止めることに成功しました。それらの遺伝子はいずれも細胞質内でタンパク質を取り囲む膜構造を作るために働いていることが分かりました（図2）。これらの遺伝子はヒトを含む哺乳類から植物に至るまで保存されていることも明らかになりました。

オートファジー遺伝子の同定は、オートファジー研究を長い眠りから覚醒させ、生物学の非常に大きな分野へと拓がる契機となりました。

【展開と展望—生命現象に深く関わるオートファジー】

現在ではオートファジーはどんな細胞にも備わる普遍的な機能であることが広く理解され、さまざまな細胞や動植物個体での研究が行われています。オートファジーは単に栄養のリサイクルを通じた細胞の生存の維持に留まらず、細胞内の不要なものや危険なものを取り除く役割を持っていることが分かってきています。多くの病態や疾患との関連が明らかになるなど、医療につながるが見いだされています。

大隅博士はこれからも酵母を使った研究を続ける考えです。単純な酵母のオートファジーでさえ、その仕組みや役割には多くの謎が残されているからです。そして、「シンプルで膨大な知識が蓄積している細胞だからこそ、原理に迫ることができる酵母がもっとも良いモデルだ」と、研究を始めて約30年たった今も考えています。

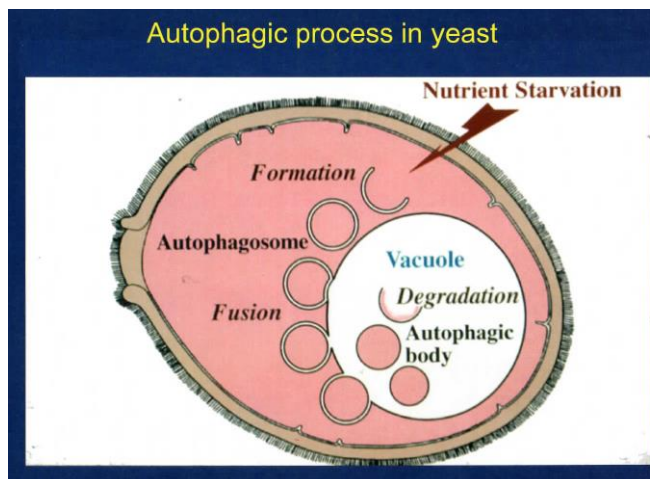


図1：酵母におけるオートファジーの過程。細胞質内に小さな膜構造が現れ、伸びだして細胞質の一部を取り囲んだ2重の膜構造（オートファゴソームと呼ぶ）が形成される。オートファゴソームは液胞に融合すると、オートファゴソームの内膜に取り囲まれた細胞質成分が液胞内部へ放出され、野生株では直ちに分解されると取り込まれ分解される。

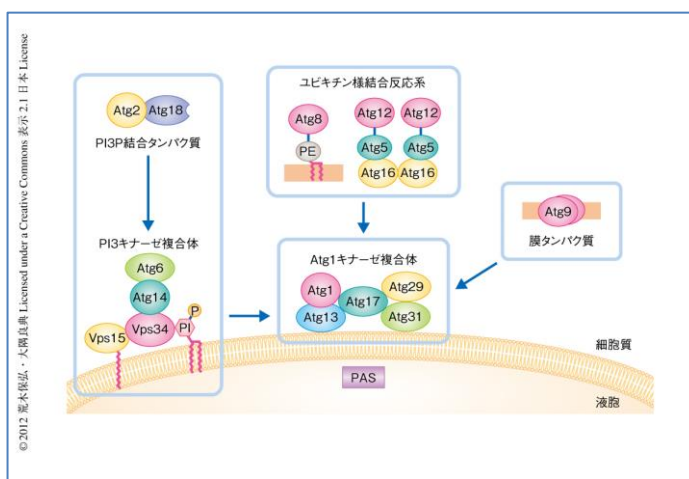


図2：オートファゴソームの形成に必須な18個の“ATGタンパク質”（ATG遺伝子からつくられるタンパク質）とその機能単位。これらのタンパク質はPAS（pre-autophagosomal structure）と呼ばれる構造に集まってオートファゴソームを形成すると考えられている。PI：ホスファチジルイノシトール PE：ホスファチジルエタノールアミン



主要論文リスト

1. Kakinuma, Y., Ohsumi, Y., and Anraku, Y. Properties of H⁺-translocating adenosine triphosphatase in vacuolar membranes of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 256, 10859-10863 (1981)
酵母の液胞膜のアミノ酸等の輸送を駆動する酵母液胞膜に新規のプロトン輸送性を有するATPaseを発見した。V-type ATPaseの性質を初めて明らかにした。
2. Takeshige, K., Babe, M., Tsuboi, S., Noda, T., and, Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteins-deficient mutants and its conditions for induction. *J. Cell Biol.*, 119, 301-311 (1992)
酵母は栄養源の飢餓下に、液胞における大規模なタンパク質分解を誘導する。その過程が動物細胞で知られていたオートファジーと同一であることを示した。
3. Baba, M., Takeshige, K., Baba, N., and Ohsumi. Y. Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: detection of autophagosomes and their characterization. *J. Cell Biol.*, 124, 903-913 (1994)
酵母のオートファジーを電子顕微鏡によって詳細を解析し、その膜動態の全容を示すことに成功した。
4. Tsukada, M., and Ohsumi, Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.*, 333, 169-174 (1993)
オートファジー不能変異株を15個分離することに成功した。それらは飢餓によって誘導されるタンパク質分解が起こらず、胞子形成不能となり、飢餓条件下に生存率を維持できないことを示した。
5. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., George, M. D. Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 395, 395-398 (1998)
酵母のATG遺伝子がコードするタンパク質5個の機能が明らかとなった。即ちAtg12はユビキチン様タンパク質であり、E1酵素Atg7によりC-末グリニンが活性化され、E2酵素Atg10に転移され、Atg5の中央のリジン残基とイソペプチド結合体を形成する。さらにAtg16が結合し2量体を形成してオートファジーに必須の機能を発揮する。
6. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kominami, E., Ohsumi, M., Noda, T. and Ohsumi, Y. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492 (2000)
Atg8はオートファゴソーム膜に局在するタンパク質であり、オートファジーに必須の機能を果たすユビキチン様タンパク質である。Atg8はAtg7により活性化され、Atg3に転移した後に膜リン脂質の1種であるホスファチジルエタノールアミンとアミド結合を形成する。この結合はAtg4によって、脱結合される。
7. Kabeya, Y., Mizushima, N., Ueno, T., Yamamoto, A., Kirisako, T., Noda, T., Kominami, E., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J.*, 19, 5720-5728, (2000)
酵母で発見されたAtg8のシステムは哺乳類にまで広く保存されており、Atg8のホモログであるLC3の脂質修飾、及びオートファゴソーム形成の定量、可視化の極めて有用なマーカーとなることが明らかになった。
8. Suzuki, K., Kirisako, T., Kamada, Y., Mizushima, N., Noda, T. and Ohsumi, Y. The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation. *EMBO J.*, 20, 5971-5981 (2001)
細胞が飢餓に晒されるとAtgタンパク質の大半は液胞膜の近傍の一点に集合する。この構造がオートファゴソーム形成に必須であり、その形成過程の理解が進んだ。
9. Nakatogawa, H., Ichimura, Y., and Ohsumi Y. Atg8, a ubiquitin-like protein required for autophagosome formation, mediates membrane tethering and hemifusion. *Cell*, 130, 165-178 (2007)
Atg8系の各成分を精製し、膜小胞を加えることにより試験管内における脂質化反応系を確立し、その機能の詳細を明らかにした。また生成したAtg8-PEが脂質膜小胞をつなぎ止め、及び、ヘミ融合活性を有することを示し、この活性に必要な残基の同定から生体内でもこの反応が重要な機能を有することを示した。
10. Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast. Huang H*, Kawamata T*, Horie T, Tsugawa H, Nakayama Y, Ohsumi Y**, Fukusaki E**. *EMBO J.* 34, 154-168 (2015)
オートファジーによって大量のRNAが分解されることを明らかにし、その過程に関わる酵素を初めて同定することに成功し、最終的に塩基が細胞外に放出されることを示した。

