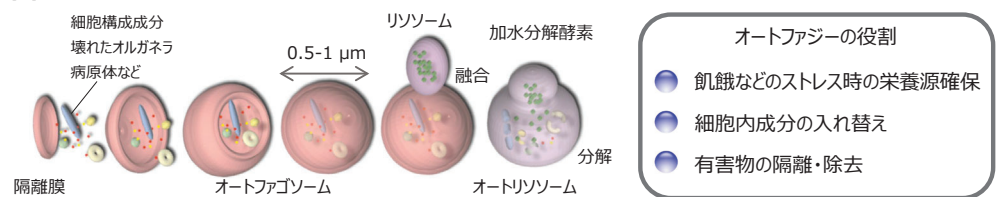
	研究代表者	大阪大学・生命機能研究科・教授 吉森 保（よしみり たもつ） 研究者番号:60191649
	研究課題 情報	課題番号：22H04982 研究期間：2022年度～2026年度 キーワード：オートファジー、リソファジー、LC3、オートファゴソーム膜創成、老化

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

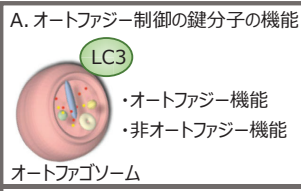

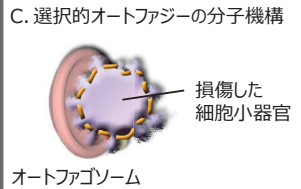
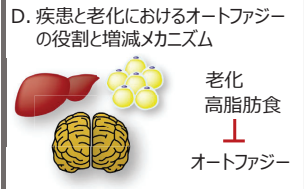
● 研究の全体像

真核生物の細胞に普遍的に備わる機能であるオートファジーは、細胞内成分（タンパク質などの高分子や細胞内小器官）を分解リサイクルするシステムである。オートファジーは、まず細胞質に隔離膜と呼ばれる扁平な小胞が現れることで始まる（図1）。この小胞が伸展・湾曲し、そこにある物質や構造を包み込んで直径約1μmの球状のオートファゴソームを形成する。その後、オートファゴソームは消化酵素を持つ細胞内小器官であるリソソームと融合し、包み込んだものを分解する。分解産物（アミノ酸など）は細胞によって再利用される。この一連の過程がオートファジーである。主要な役割は3つあり、1）飢餓などのストレス時の栄養源確保、2）常時行われる細胞成分の入れ替え、3）細胞内の有害物の選択的隔離除去、である。オートファゴソーム形成は独特な膜の変動を伴うが、そのメカニズムについて明らかになったのはごく一部であり、多くの本質的な謎が残されている。また、オートファジーは多くの疾患や老化の抑制に働くことがわかってきたが、そのメカニズムも十分に解明されたとは言えない。オートファジーの医学的応用に向けて大きな関心が集まる中、その分子機構の理解は喫緊の課題であるといえる。この研究では、研究代表者がこれまで同定した分子や現象を手がかりにオートファジーの分子機構、膜の創生の謎、選択的オートファジーの分子機構、疾患と老化の抑制の仕組みについて解析を進め、オートファジーの統合的理解を目指す。

(1) オートファジー：真核生物の細胞に普遍的に備わる細胞内分解システム



(2) この研究で取り組む4つの課題

<p>A. オートファジー制御の鍵分子の機能</p>  <p>LC3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>オートファジー機能</li> <li>非オートファジー機能</li> </ul> <p>オートファゴソーム</p>	<p>B. オートファジーの膜創成の分子機構</p>  <p>ミトコンドリア</p> <p>小胞体</p> <p>?</p>
<p>C. 選択的オートファジーの分子機構</p>  <p>損傷した細胞小器官</p> <p>オートファゴソーム</p>	<p>D. 疾患と老化におけるオートファジーの役割と増減メカニズム</p>  <p>老化</p> <p>高脂肪食</p> <p>オートファジー</p>

(3) この研究の目指すところ

独自の発見に基づいた、オートファジーの分子機構解明に特化した基礎研究を展開し、オートファジーの統合的理解を目指す。

オートファジーはさまざまな疾患や老化の抑制に働く。この背景にある分子機構を明らかにすることで、疾患の治療・予防、創薬、健康寿命の延伸など、オートファジーの医学的応用に役立てる。

図1 研究の全体像

● 研究の特徴

年間1万報を数えるようになったオートファジー分野の論文は、疾患との関係や生理的役割に関する現象論的な報告が多く、分子機構に正面から切り込む研究は少数である。ハードルが高いことや注目を浴びにくいことが原因と思われるが、分子機構の解明無くしてオートファジーの理解は無いし、大きな関心が集まっている医学的応用も成功し得ない。このような状況下で、この研究はオートファジーの分子機構解明に特化した。ここで取り組む4つの課題は、研究代表者が四半世紀にわたる基礎研究によって得た独自の重要な手がかりに基づいている。例えば、研究代表者が同定したオートファジー制御の鍵分子であるLC3は、いまだ具体的な機能が不明である。最近、LC3がオートファジー機能とは異なる作用を持つことも独自に見出し、オートファジー・非オートファジーに共通する作動原理があるものと思われる。また、細胞内に現れた有害物（病原細菌や損傷を受けた細胞小器官など）を識別して隔離するオートファジーは研究代表者が初めて見出した現象であり、この選択的オートファジーは疾患との関連が強いことから重要なトピックである。さらに、加齢や組織特異的にオートファジー抑制因子の発現量が変動し、それによるオートファジー活性の増減が病態に結びついていることも見出した。すべてオリジナルで重要な発見であり、これらのさらなる理解を目指した研究を計画しており、独自性の高い切り口でオートファジーの理解に取り組む。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 4つの研究課題

この研究では、図1に挙げた4つの課題に取り組む。課題Aでは、オートファゴソーム局在分子LC3および希少なオートファジー抑制因子のオートファジーおよび非オートファジー作用を明らかにする。これらの因子の普遍的な作動原理の解明は、謎の多い細胞内膜動態制御の理解につながることを期待される。課題Bでは、これまで独自のスクリーニングで得た複数の候補因子の解析により、オートファゴソーム形成の謎に迫る。オートファゴソームという全く未知の新たな膜創成メカニズムの解明は、細胞生物学に大きなインパクトをもたらすだろう。課題Cでは、選択的オートファジーの分子機構解明に取り組む。選択的オートファジーは疾患との関連が強いので、医学的にも重要な課題である。課題Dでは、疾患と老化におけるオートファジーの役割とその活性の増減の分子機構解明を目指す。オートファジー抑制因子の発現量は加齢や組織特異的に変動し、これによるオートファジーの増減が病態や老化に関わることから、その背景にある分子機構を理解する。

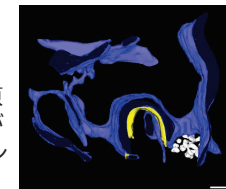


図2 形成中のオートファゴソーム（電子線トモグラフィによる3Dイメージ）  
オートファゴソームは、小胞体に包まれるように形成される（ゆりかごモデル）。

青：小胞体 黄色：オートファゴソーム

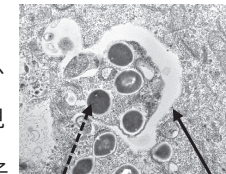


図3 選択的オートファジーの例  
細胞内に侵入した病原細菌をオートファゴソームが選択的に隔離・分解している。

A群レンサ球菌 オートファゴソーム

● 社会生活へのつながり

オートファジーは、神経変性疾患や脂肪肝などさまざまな疾患および老化の抑制に働く。このため、現在オートファジーをターゲットとした創薬等の応用研究が活発化している。しかしながら、疾患や老化に対抗した医学的応用実現には、基礎研究によるオートファジーの分子機構の理解が不可欠である。この研究で得られた成果は、学術的な価値のみならず、医学的応用実現に貢献することが期待される。

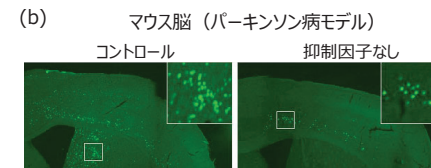
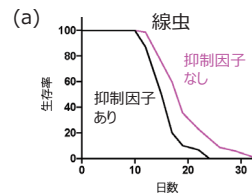


図4 オートファジー抑制因子の発現を抑制するとオートファジー活性は上がる。  
線虫では寿命が延長し(a)、マウスでは加齢性疾患の病態が軽減した(b)。