科学の峰々 115

大阪大学大学院 生命機能研究科教授 医学系研究科教授
大阪大学栄誉教授

吉森（よしもり）　保（たもつ） 先生 に聞く

生命維持に欠かせない細胞の働き「オートファジー」の解明で拓くヘルスサイエンスの未来 上

聞き手：梅垣喜通　日本科学機器協会 広報委員長
高橋秀雄　日本科学機器協会 広報副委員長
西岡光利　日本科学機器協会 広報副委員長
岡部和徳　株式会社 池田理化
岡田康弘　日本科学機器協会 事務局長
（取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ㈱　安井久雄）

取材日：2022年7月5日
（一社）日本科学機器協会 会議室

吉森　保 先生のプロフィール

【学 歴】
1981年　大阪大学 理学部生物学科卒業
1900年　大阪大学大学院 医学研究科博士課程、関西医科大学助手
1900年　ヨーロッパ分子生物学研究所（EMBL）博士研究員
1996年　オートファジー研究のパイオニア大隅良典先生（2016年ノーベル生理学・医学賞受賞）が国立基礎生物学研究所にラボを立ち上げられたときに助教授 として参加
2002年　国立遺伝学研究所教授として独立
2002年　大阪大学 微生物病研究所教授
2010年　大阪大学大学院 生命機能研究科教授と医学系研究科教授を兼任、現在に至る。
2017年　大阪大学栄誉教授の称号授与
2018～2022年　大阪大学大学院 生命機能研究科長

【職 歴】
2016～2018年　日本細胞生物学会会長
2019年　大阪大学発ベンチャー Auto Phagy GO Inc. 創業
2020年　一般社団法人・日本オートファジーコンソーシアム代表理事

【受 賞 歴】
2013年　文部科学大臣表彰科学技術賞
2014年　日本生化学会・柿内三郎記念賞
Highly Cited Researchers 2014・2015・2019・2020・2021年度
2015年　上原賞
2017年　持田記念学術賞
2019年　紫綬褒章

【著 書】
『LIFE SCIENCE (ライフサイエンス)
長生きせざるをえない時代の生命科学講義』　日経BP

『生命を守るしくみオートファジー
老化、寿命、病気を左右する精巧なメカニズム』　講談社BlueBacks　他

科学機器　No.890　2022.8

産学官との連携

「オートファジー」分野で先進的な研究に邁進する

吉森先生が専門とする「オートファジー」は、大隅良典先生が2016年にノーベル医学・生理学賞を受賞された分野です。吉森先生は大隅先生と共にオートファジーの研究に取り組んでこられ、先生が解明した新発見も数々あるとうかがっています。オートファジーの研究を始められたのは、いつ頃なのでしょうか。

吉森　1996年に大隅先生が新たに研究室を立ち上げる際に、助教授として誘いを受けたのが始まりです。私はその前まで2年間、ドイツの研究所で博士研究員をしていました。当時、大隅先生は東京大学教養学部の助教授で、愛知県岡崎市にある国立基礎生物学研究所に研究室を立ち上げるということでお誘いをいただき、その時からオートファジーの研究を始めました。

その後、私は2002年に国立遺伝学研究所で教授となり、独立した研究室でオートファジーの研究を行ってきました。大隅先生は、現在、東京工業大学で栄誉教授として研究に取り組まれています。

ノーベル医学・生理学賞の授賞式は、現地でご覧になっていたそうですね。

吉森　大隅先生からご招待いただいて出席しました。授賞式で大隅先生の名が読み上げられ、ノーベル賞のメダルと賞状を受け取られている姿を見ていると、胸がいっぱいになり、何とも言えない大きな感慨を覚えました。あの時の感動は、どんなに語っても語りつくせないように思います。

オートファジーは人類の夢“不老”を叶える技術!?

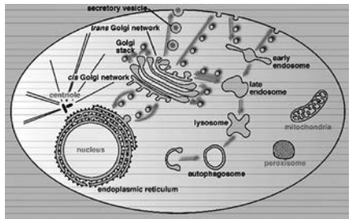
オートファジーは、色々なメディアで“老化を防ぐ”ような事も言われ、一般の人の興味も高まっています。今日は正確なお話をうかがえればと思います。オートファジーは、端的に言うと、どのようなものなのでしょうか。

吉森　簡単に言いますと「細胞の中にある物質を回収して、しかるべき場所へ運んでいってリサイクルする」そうした一連の過程のことを『オートファジー』と言います。つまり、「オートファジーは細胞で起きている現象だ」ということです。

私は細胞生物学者ですが、この分野の研究者は2種類に分かれています。1つは細胞の振る舞いを研究する人で、例えば『IPS細胞』の山中先生方はこちらにあたります。もう1つは、細胞1個1個の中で起きていることを研究する人で、私はこちらが専門です。細胞の中は、まるで人間の社会のようであり、その仕組みを研究してきました。

「細胞の中は人間の社会のよう」ということを、かみくだいて教えていただけますか。

細胞の中の社会



細胞小器官	⇒ 工場や病院
タンパク質	⇒ 働く人間／建築資材
膜小胞	⇒ タンパク質等を運ぶ交通網

吉森　細胞の中には、様々な器官があります。例えばミトコンドリアなどです。細胞小器官と呼ばれるそれらの器官が作用しあって、1つの社会を形成しているわけです。もっと言うと「細胞という極小の世界の中に1つの宇宙があり、社会がある」と言うことが出来ます。

その細胞小器官は人間の社会に置き換えて例えてみると、発電所や工場や病院のような機能を発揮します。そして、私たちの社会では人間が働いていますが、細胞の中で人間にあたるのはタンパク質です。そのタンパク質は、私たちが食べ物から摂るタンパク質の一部を材料として、細胞で作られています。そしてタンパク質は1種類ではありません。人間の職種がたくさんあるように、タンパク質も数万におよぶ膨大な種類があります。言い換えると、種類の違うタンパク質ごとに、違う職業や役割があると例えられます。

そのようなタンパク質が細胞の中で働くためには移動をしないといけないので、そのための“交通網”が存在します。この交通網を『メンブレントラフィック』と言います。私はオートファジーの研究をする以

前から、このメンブレントラフィックを専門としてきました。そして『細胞内ロジスティクス』という言葉を私自身が作りまして、文科省から比較的大きな研究費を獲得して、グループ研究を行っていました。ちなみにタンパク質だけでなく、脂質や核酸など、細胞内に存在する様々な成分が、この細胞内の交通網で移動します。これが間違いなく目的地にまで到達出来るように非常に、良く出来ているのです。人間の産業界で、輸送や物流を管理する仕組みをロジスティックスと言いますが、細胞内にもロジスティックスが存在していて、しかも人間界より遥かに精巧な仕組みであるという事が出来るわけです。そしてオートファジーに戻ると、オートファジーはその中の「路線」の1つだということになります。

細胞内には人間のような社会があり、リサイクルする交通網や工場がある

吉森　先ほど、オートファジーは「細胞の中にあるものを回収してリサイクルする」働きだと説明しました。時折これが誤解されて“ゴミを集めている”と表現されることがありますが、それは正しくありません。というのは、ゴミだけではなく“新品”もリサイクルされているからです。

その仕組みを説明していきますが、人間の社会では物を集めて運ぶのはトラックです。細胞の中でトラックにあたるものは『オートファゴソーム』という構造物になります。オートファゴソームは、最初は丸座布団のような形から、丼ぶりみたいな形に、次に壺みたいな形にと変形して、最後に壺の口が閉じます。そうやって、細胞の中にある色々なものを閉じ込めて運びます。昔、ゲームで流行した“パックマン”を思い浮かべると分かりやすいと思います。そのように閉じ込めるので、閉じる前のオートファゴソームは『隔離膜』と呼ばれます。

今、膜という言葉が出ましたが、細胞自体も『生体膜』という膜で包まれた袋です。その膜は、脂質で出来ているゴムのようなイメージです。そして、細胞の中にあるミトコンドリアなどの細胞小器官も、また、膜で出来ています。オートファゴソームも細胞小器官の1つで、膜で出来ているというわけです。

これは細胞の中のことなので、サイズとしてはとても小さいですね。

吉森　オートファゴソームの直径は、大体1マイクロメートル、つまり100万分の1メートルです。タンパク質はさらに1000倍ほど小さく、ナノメートル単位、10のマイナス9乗分の1メートルレベルのサイズになります。

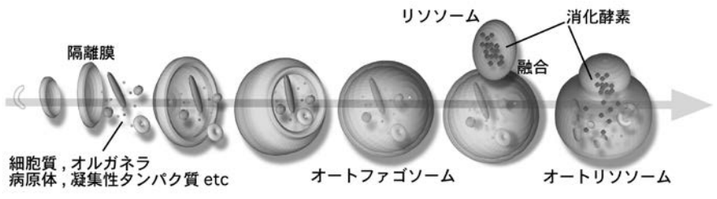
そんなオートファゴソームは、周囲のものをパックマンのように包み込んだ後、移動して『リソソーム』という別の細胞小器官にたどり着きます。このリソソームは、言わばリサイクル工場の役割をします。

リソソームは、中に消化酵素を持っています。リソソームにオートファゴソームがやって来ると、2つのシャボン玉が1個になるような感じで融合します。すると両者の膜と膜が混ざり合うことで中身が混ざり合い、消化酵素が閉じ込めたものを分解します。

人間のリサイクル工場では、分別や分解をされます。まさに似たイメージのことが細胞で行われていることになるのですね。

吉森　そういうことです。例えばタンパク質は分解されてアミノ酸になり、リサイクルして使われます。大部分はまたタンパク質を作る材料になり、一部はエネルギーになります。タンパク質以外の脂質や膜も分解され、再利用されます。この一連の過程のことを「オートファジー」と言います。その再利用率は100%で、人間社会のリサイクルシステムよりも遥かに効率が優れていて、全く無駄がありません。

オートファジーによって細胞は常に新品のように作り替えられている



科学機器　No.890　2022.8

産学官との連携

そのオートファジーが、なぜ人間の健康や老化防止に寄与することになってくるのでしょう。

吉森　オートファジーの役割は大きく分けると3つあります。1つずつお話していきましょう。

1つ目は「栄養を得る」ことです。これが最初に見つかった役割で、大隅先生が主に研究をしてこられた分野です。そもそも細胞は、周りから栄養を取り込んで生きていて、栄養がなくなると飢えてしまいます。その時にオートファジーを活発に起こして、自分を分解して栄養にするのです。実はオートファジーという言葉は、ギリシャ語で“自分を食べる”という意味の造語です。タコは自分の足を食べて飢えをしのぐという言い伝えがあります。まるでそのように「自食」するのです。この様子は、確認され映像化できています。

映像で分かっているのですね。

吉森　世界に先駆けて、オートファゴソームが出来る様子の動画撮影に成功しています。

私が大隅先生の研究室に在籍していた時、世界で初めて哺乳類のオートファゴソームに結合するタンパク質を見つけることが出来ました。LC3というタンパク質です。これが光学顕微鏡で観察する時の“目印”となったことで可能になったのです。

その撮影した映像では、飢餓状態にすると細胞の中に白い粒のようなオートファゴソームがたくさん出来ることを明らかに出来ました。

吉森先生が、そのタンパク質を世界で初めて発見したことで、研究の新たなステージが開かれたのですね。

吉森　はい。今もLC3が、世界中の研究で、観察の目印として使われています。私はこの内容を2000年に論文で発表。それからその論文は、被引用数がこの分野で1番多いものとなっていて、7000回以上となっています。

では、大きく3つあるオートファジーの役割、2つ目と3つ目についても教えていただけますか。

吉森　既に話した1つ目の「栄養を得る」役割も重要なのですが、実は、これから話す2つ目、3つ目のことが明らかになり、オートファジーの分野はさらに活況を呈してきました。

その理由ですが、単細胞生物は栄養がなくなるとすぐに死活問題となりますが、人間は約38兆個の細胞があるので、必ずしもそうではありません。ですので「オートファジーで細胞自身が栄養を得ている」というだけでは、注目度はまだ低かったわけです。

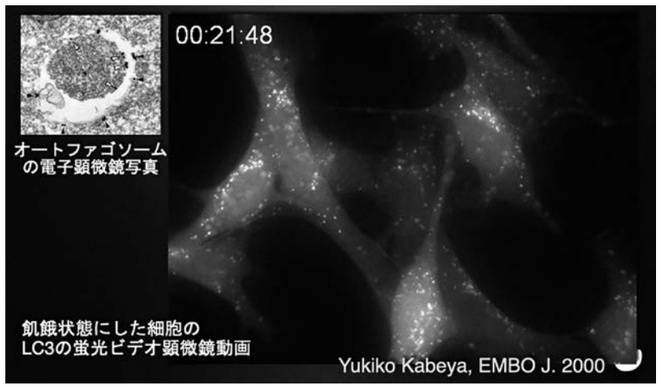
その注目度が変わることになったオートファジーの2番目の役割は「新陳代謝」です。どういうことかというと、細胞は飢餓状態でなくてもオートファジーを作用させていて、それにより、細胞の中身の入替えを行っていることが分かったのです。

それは、細胞の中身が毎日作り替えられているというようなことでしょうか。

吉森　そういうことです。人間は毎日、食べ物から約70gのタンパク質を摂り、ほぼ同量のタンパク質をエネルギーとして消費しています。一方で、体の細胞の中では毎日約240gのタンパク質を作っているのです。ここで考えてみると、70g

オートファゴソームができる様子の動画撮影に世界で初めて成功

● オートファゴソームに結合しているタンパク質LC3を発見



しかタンパク質を摂っていないのに、240gも作っているというのは、量が足りないわけです。ではどうしているのかというと、ものすごく簡略化して言うと、オートファジーによって240gの細胞のタンパク質を分解し、また240gのタンパク質を作り直しているということになります。ですので、見た目は何も変わりません。では、なぜわざわざエネルギーを使って分解して、また合成をするのか?実はここに非常に重要な意義があります。

オートファジーは伊勢神宮“遷宮”のようなもの

吉森　毎日、細胞の中を作り替えるオートファジーの意味合いは、「伊勢神宮の遷宮」のようなものだと言えます。伊勢神宮は、式年遷宮といって20年ごとに完全に造り替えられています。伊勢神宮とギリシャのパルテノン神殿は、どちらも2000年以上の歴史がありますが、伊勢神宮は遷宮を行っているために、常に真新しい姿を保っています。一方、パルテノン神殿は頑丈な石造りの建物ですが、2000年の年月を経て荒廃しています。つまりどんなに立派なものを作っても時間が経つと荒れてしまう、ならば、作り替えた方が良いということです。

これが細胞で、オートファジーによって行われているのです。

自然界では、秩序は必ず崩壊の方向に向かいます。エントロピーの増大です。それならば崩壊する前に壊して新しく作ってしまえということで、“スクラップ・アンド・ビルド”を行う。これが細胞で実行されているわけです。

それによるメリットは、自動車で考えるとよりイメージしやすいでしょう。新車でも10年経つと中古車になりますが、もし10年の間、毎日部品を交換していれば、ずっと新車のような状態で保てるでしょう。そういうことを、細胞は何億年も前から行ってきたわけです。

しかも細胞が優れている点は、その交換のための部品を、自分で作ることが出来るのです。

先程のお話にあったように“リサイクル工場”のリソソームで作られるということですね。

吉森　はい。古いものを壊してアミノ酸にして、もう一度タンパク質を作れば、もうそれは新しい部品ということです。そのようにリフレッシュをして、自己再生をしているわけです。

なぜこのようなことが分かったかというと、“壊して、作り直す”過程のうち、壊す方を主に担っているオートファジーを実験的に止めることが出来るようになったからです。そうして止めた結果、実験を行った動物は、病気を発症することになりました。各臓器で色んな病気が現れたわけですが、例を挙げると、脳でオートファジーによる細胞成分の新陳代謝を止めるとアルツハイマーのような症状が出てしまったというようなことです。

オートファジーで注目 有害物除去の役割を世界で初めて発見

オートファジーが止まると病気が起きてしまったとは、衝撃的です。3つの役割の1つ目が「栄養を得る」、2つ目が「新陳代謝」、3つ目は何だったのでしょう。

吉森　2つ目の新陳代謝の役割まででも、非常に重要だと注目されたわけですが、さらに注目が高まったのが3番目の役割で「有害物の除去」です。これは世界で最初に、私が発見することが出来ました。

これも吉森先生が初めて発見されたのですね。「有害物質の除去」というのは、病気の原因を取り除くようなことでしょうか。

吉森　おっしゃる通り、病原体や、病気の原因となるタンパク質の塊のことです。そうしたタンパク質塊は、神経変性疾患というアルツハイマー病やパーキンソン病などの脳の病気を引き起こします。それをオートファジーが除去してくれるというわけです。しかも、そうした有害な物に狙いを定め、狙い撃ちして、選択的に除去する働きが、オートファジーにあると分かってきました。

老いても未然に病気を防ぐことが出来る、そうしたことへの期待が高まる発見ですね。

吉森　そうした可能性が考えられます。

科学機器　No.890　2022.8

産学官との連携

オートファゴソームマーカーのLC3を用いた蛍光顕微鏡観察で、サルモネラ（中心の白い部分）がオートファゴソーム（外側部分）に包まれていく様子が明らかになった

電子顕微鏡で示された溶連菌の菌体が矢印の隔離膜によって包まれている様子

細胞小器官は、大事なものではあるのですが、傷ついた場合は危険なものになってしまいます。例えばミトコンドリアは、人間社会で言う発電所にあたる存在ですが、人間の社会も発電所が壊れると、周辺に大変な事態が起きてしまいますよね。原子力発電所は、周りに放射性物質が放出され、深刻な事態になりました。同様に、人体の場合でもミトコンドリアが傷つくと、活性酸素という良くないものが放出され、細胞を殺したり遺伝子を傷つけたりしてしまいます。

しかし、細胞では、オートファジーの働きにより、そうした壊れた細胞小器官も包み込んで隔離し、除去されるのです。その結果、平穏な状態に人体が保たれます。こうした「有害物の除去」も、世界で初めて映像で捉えることに成功しています。

細胞の中には、しばしば菌や病原菌が侵入してきて悪さをします。我々が見つけたのは、溶連菌でのケースです。溶連菌がオートファゴソームによって包み込まれ、殺されていました。これは非常に選択的なもので、悪い異物だけを狙い撃ちして除去します。

別の例で、サルモネラ菌を除去する映像も撮影に成功しています。この映像は今では世界的に有名になっていて、見ていただくと「オートファジーが除去する働きが選択的であることは、疑いようのない事実である」と理解いただけると思います。ちなみに詳細は省きますが、私たちは、細胞がなぜ“ここに異物の菌がいる”と分かるのか、異物を認識するメカニズムを明らかにすることも出来ました。

「有害物の除去」というオートファジーの働きは、例えば昨今の新型コロナウイルスなど、ウイルスに対しても働くものなのでしょうか。

吉森　ウイルスに対してもオートファジーが攻撃します。しかしウイルスは、日々進化しているので、例えば、新型コロナウイルスはオートファジーを妨害して、自分が破壊されないような機能を持っています。なぜそうなるのかという仕組みは、今、私たちの研究室で研究しているところです。その仕組みを解明出来れば、新型コロナウイルスを除去する事が出来るようになり、そしてダイレクトに治療薬の開発に繋がる、と考えています。

オートファジーにブレーキをかけるタンパク質のルビコン

オートファジーの素晴らしさは分かってきましたが、でもどうして、オートファジーがあるにも関わらず、人は病気になったり、老いたりしてしまうのでしょう。

吉森　そこには『ルビコン』というタンパク質が関わっています。このルビコンは、オートファジーの、いわゆる“ブレーキ役”になるタンパク質です。これも我々が発見したものです。

大隅先生は、14個のATG遺伝子という、オートファジーに関わる遺伝子を発見されました。そのATG遺伝子は、全てオートファジーの起動に必要なタンパク質です。それに対して私が見つけたルビコンは全く逆に作用し、オートファジーが起こらないようにするタンパク質なのです。なぜこんなものがあるかというと、私の想像では、オートファジーが暴走すると細胞の中身がどんどん食べられていき、細胞の機能が損なわれ最後は死んでしまうので、それを止めるためのブ

レーキとして存在しているのではないかと思っています。

ただ、このルビコンのようなタンパク質は非常に少数で、ルビコンの他には数種類しかありません。そして、実はこのブレーキ役のルビコンがとても重要な働きをしていることが分かりました。

例えば、脂っこい物を多く摂るような高脂肪食を続けていると「脂肪肝」になるリスクがありますが、実はここにルビコンが関わっています。高脂肪食を摂りすぎると、肝臓の細胞でルビコンが増えてしまうのです。

高脂肪食が多いと、オートファジーにブレーキをかけるルビコンが増える!? それでオートファジーが働かなくなって、病気になってしまうということですか?

吉森　端的に言うと、実はそうなのです。オートファジーの機能が低下し、脂肪肝が起こりやすくなるということを2016年に突き止めました。

肝臓の細胞の中には「脂肪滴」という脂肪を蓄える細胞小器官があります。これは、オートファジーが働いていると分解されます。それがルビコンによって、オートファジーが止められたり、働きが低下してしまうと、分解出来なくなって脂肪が溜まり、脂肪肝になってしまうわけです。

では、このブレーキ役のルビコンがなかったらどうなるのか? 高脂肪食をとっていても脂肪肝にはならないのか? それも実験を行いました。ルビコンの遺伝子を人為的に破壊したマウスを使い、実験をしました。その結果、4か月間、高脂肪食を食べ続けさせても、脂肪肝にならないことが分かりました。

もしルビコンがなければ、高脂肪の食事を続けていても脂肪肝にならないかもしれないということですね。凄いことです。

吉森　さらに分かったのは、オートファジーが寿命と関係があるということです。

これまで様々な視点から、寿命延長の経路が発見されてきました。

例えば“カロリーを制限すると寿命が延長する”“生殖細胞を除去すると寿命が延びる”などです。これらはもちろん人間で実験することは出来ませんので、動物を使った実験での例になります。今言ったようなことの他にも、こうすれば動物の寿命は長くなるという手段が研究されてきました。

そうなると、色々とたくさん唱えられている“寿命延長の方法”の共通点は何かということが研究され始めます。結論から言うと、寿命延長のために良いとされる手段をとった時の共通点は「オートファジーが活性化する」ことだと分かってきたのです。

例えば、寿命延長が起こる“カロリーを制限すること”と“生殖細胞を除去すること”の2つの手法は、お互いに全く関係がありません。なのに両方とも、結果的に、オートファジーを活性化していたのです。

それは、ある程度、実験などでも証明されているのでしょうか。

吉森　はい。簡単に言うと、オートファジーを不活化した動物は、寿命延長が出来なくなりました。

そしてさらに、人でも動物でも、年齢を重ねていくほど“老い”ますが、年齢を重ねるとオートファジーの機能が低下することが分かりました。

老いを止めるヒントは ルビコンをなくす事!?

私達が“もう年だから…”とか“寿命…”と感じている事は、オートファジーの衰えから起きていることであるかもしれないわけですね。

吉森　そこで私は「なぜ年齢を重ねるとオートファジーは衰えるのか」という原因を探りました。さらに、年齢を重ねてもオートファジーが低下することを抑えたらどうなるかということを調べる事にしました。

そうして研究した結果、年齢を重ねる程、オートファジーのブレーキ役となるルビコンが増えることが分かりました。高脂肪食を食べていなくても、歳を取るだけで増えるのです。このルビコンが増えるから、その影響でオートファジーが抑制されて、老いたり、病気をするということが考えられるわけです。

それを、線虫という生き物やハエを使って実験しました。その結果は驚くべきことに、ルビコンをなくした線虫やハエは、寿命が約1.2倍、伸びたのです。1.2倍というのは、人間に例えると、元は80歳

科学機器　No.890　2022.8

産学官との連携

健康寿命を延ばす事や 様々な病気を抑制することが分かってきた 「オートファジー」が、老化研究の 新たな扉を開いています!

ちょっとだった寿命が、100歳ほどまで延びたということになります。

実は、こうした寿命の延長はある程度予想が出来ていましたが、予想外のことも起こりました。それは、ルビコンを無くした個体は、普通は高齢で発症しやすくなる病気に、なりにくくなっていたのです。

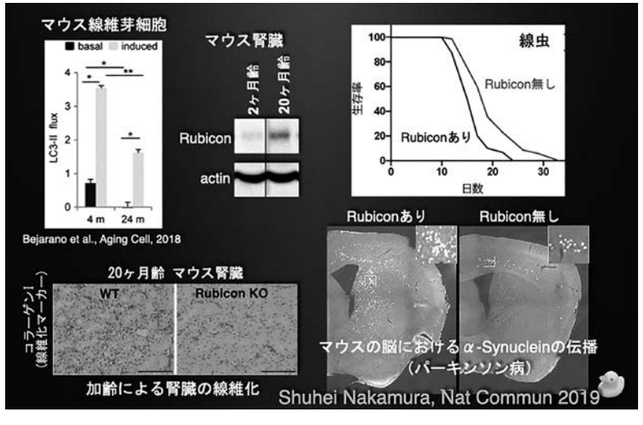
それはとても興味深いです。動物レベルとはいえ、高齢でも病気になりにくくなったということは、“長寿で、しかも健康で”という理想を叶えてくれそうな気がします。

吉森　そういうことになります。そもそも老化は、複雑な現象であり、定義も複雑ですが、簡単に言うと細胞の機能低下です。また、医学的な老化の定義は、加齢性疾患という、高齢になるほどかかりやすい病気を発症しやすくなるかどうかで、判断されます。がんもそのひとつになります。

そうした加齢性疾患が、ルビコンがないと抑えられることが、実験で分かってきました。例えば、腎症の原因となる腎臓の繊維化の発生が、ルビコンがないと抑えられる、パーキンソン病も抑制出来るというようなことが、マウスなどの実験で分かりました。ハエを使った実験例では、ポリグルタミン病という脳の病気についての結果もあります。この病気にかかると、年寄りのハエは通常のように動けなくなるのですが、ルビコンをなくすと、この病気に罹患してもなお、健康な時のように動くことが出来るのです。まとめると、ルビコンがなくてオートファジーが活発であると、色々な加齢性疾患の抑制に役立つであろうということが分かってきたわけです。

そして今、病気を防ぐという視点から話しましたが、さらにその前段階で、そもそも病気にかかることを防ぐような、免疫力をアップすることにも、オートファジーが関係しているだろうと分かってきています。例えば、抗体を作る能力は、オートファジーに依存していますし、ただ寿命が延びるというわけでなく、“健康を維持したまま寿命を延長する=健康寿命の延長”にオートファジーが関わっている、そして話してきたように、様々な病気を抑制するということが分かってきたということです。

オートファジーは加齢で低下するが
オートファジーを活性化すると健康寿命が延びる



次号「科学の峰々」では、引き続き大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝学教室/生命機能研究科 細胞内膜動態研究室 吉森 保 先生にお話を伺います。