

産学官との連携



取材日：2022年7月5日
(一社) 日本科学機器協会 会議室

大阪大学大学院 生命機能研究科教授 医学系研究科教授
大阪大学名誉教授

よしもり たもつ

吉森 保 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 下

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(株) 安井久雄)



吉森 保 先生のプロフィール

【学歴・職歴】

1981年 大阪大学 理学部生物学科卒業
1986年 大阪大学大学院医学研究科博士課程中退、関西医科大学助手
1993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
2006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 大阪大学名誉教授の称号授与
2018～2022年 大阪大学大学院 生命機能研究科長

【その他の役職など】

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 AutoPhagyGO 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
2016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



“死ぬまで元気な人生”を
オートファジーは可能に！

オートファジーが「健康寿命の延長に関わっている」ことが分かってきたというのは、非常に興味深いです。“不老”の仕組みが分かってきたということですよね。

吉森 そういうことになります。そしてこれは非常に社会的にも大きな意義があると思います。ご承知のように、現在の日本は平均寿命では世界でも有数の長さを誇っています。しかし、健康寿命の数値は平均寿命と比べて約10年も短く、つまり多くの日本人は、人生の最後の10年間を病気になりながら生きているということになります。その中には寝たきりの方や認知症の方も含まれています。これは非常に不幸な事と言えるでしょう。

これからの医学の大きな課題の1つは健康寿命を延ばすことであり、オートファジーの解明はその実現に大いに貢献するものだと考えています。

アメリカでは、googleが老化研究所を作り、莫大な予算を投入して同様に老化の研究を行っています。具体的に何をしているのかはベールに包まれていて分からないのですが、不老不死の実現を狙っているという噂があります。あくまで噂ですが。

私自身は、“不死”というのは、ちょっと嫌です。ですが、「死ぬまで元気にいられる」という“不老”の方は、達成するのも良いのではないかなと思っています。

産学官との連携

仏法で説く「四苦」という生・老・病・死の苦しみのうち、老いと病気2つがオートファジーで克服されるかもしれないというわけですね。

Natto(納豆)に含まれる
スペルミジン成分が
オートファジーを活性化

読者が最も気になることだと思いますが、オートファジーを活性化する方法はあるのでしょうか。

吉森 食べ物の中に、オートファジーを促進する効果を持つものがあることが分かっています。

2016年1月にドイツで開かれた国際学会で、あるオーストリアの研究者がスペルミジンという食品成分がオートファジーを促進することについて発表していました。会場から何に一番含まれているかと言う質問があり、答えは「Natto」つまり日本の納豆のことでした。

最近、私の友人のケンブリッジの教授が、とても興味深い研究成果を発表しました。年齢を重ねてオートファジーの働きが低下すると、抗体を作る免疫細胞の働きは衰えてしまうのですが、その細胞を取り出してスペルミジンを与えたところ、高齢者の免疫細胞でもオートファジーの働きが上がって、また抗体を作れるようになったのです。

そして近年では、さらに研究が進み、オートファジーの活性化はスペルミジンそのものではなく、スペルミジンの代謝産物によるものであることが分かってきました。

老いた細胞が、スペルミジンで若返ったということですよね。大変なおどろきです。

吉森 私も、スペルミジンが効くことが分かったということもさることながら、「年齢を重ねてしまった細胞を、元のように戻すことが出来た」という点が非常に重要だと思っています。そして、今話した「抗体を作る細胞が若返る」のと同じようなことが、他の細胞に関しても言えるのではないかと、私は推測しています。言い換えると、細胞レベルでは「若返る」ことが可能なのではないかということです。

もう1つ、この事から言えることは「オートファジーの働きをアップさせることに、遅すぎるということはない、年を取りすぎたからダメだということはない」ということです。

そしてさらに、スペルミジンの他にも、オートファジーを促進する成分として、赤ワインや赤ブドウなどに含まれるレスベラトロール、鮭の身や卵に含まれるアスタキサンチン、お茶などに含まれるカテキン、ザクロなどに含まれるウロリチンなど、様々に発見されていますし、今後さらに新たなものも発見されていくと思います。

先生の著書「生命を守るしくみ・オートファジー」を拝見していて、逆にオートファジーの促進を妨げてしまうこととして、タンパク質の摂りすぎがあげられていました。この点について、少し教えていただけますでしょうか。

産学官との連携

吉森 先に言っておくと、確かにそういう現象は起きますが、あまり気にすることではないでしょう。タンパク質は胃や腸で分解されてアミノ酸になるので、血中のアミノ酸の濃度が高くなります。その時オートファジーの機能は抑えられるのですが、ごく一過性のことです。やがて血中のアミノ酸濃度は下がりますので、ほとんど気にする必要はないと思います。タンパク質を含む代表的な食べ物は肉（魚？）類ですが、私もお肉は好きで普通に食べています。しかし、高脂肪食、つまり脂の多い食事は、肝臓のオートファジーを下げてしまい脂肪肝の原因になることが実験的に示されているので、避けた方が良いでしょうね。もちろん、これもたまになら問題無いと思います。

ただ、私自身が歯がゆいのは、何をどのくらいの量を摂るのが一番いいのかということを人間で実験することが出来ないために、明確に出来ないところ。サプリメントの開発にも携わっていますが“実験出来ない”点はネックになっています。これから色々な方法で、徐々に解決していければなと思っています。

もう1つ、サーカディアンリズム（概日リズム、俗に体内時計と言われるもの）とオートファジーの関係も分かってきていて、まず、オートファジーは眠っている間に活性化することが明らかになってきました。そうすると、食事を摂ると一過性的にオートファジーが抑えられるので、寝る直前に食事しない方がいいだろうと思われます。

実は、今の例もそうですが、昔から健康のために良いと言われてきたことが、オートファジーを活性化するには良いということですね。例えば「適度な運動、腹八分目、脂っこい食事をとらない、発酵食品を摂る」、これらはオートファジーの活性化に良いと検証されてきました。どれも昔から良いと言われてきた事ばかりです。こういう話をテレビ番組のスタッフにすると、もっと突飛な食べ物などはないのかという風に、あまり面白くなさそうな顔をする人が多いのですが（笑）。でも、昔からの先人の知恵も「オートファジーが活性化するので良い」と根拠が分かれば、なお一層、実践する気も起こるのではないかと思いますか？

自然界には、老化しない生物が存在している？

“不老不死”は人類の永遠の夢とも言われていましたが、今や夢物語ではないわけですね。

吉森 オートファジーに限らず、現代の老化研究者は、だいたい老化は避けられないものだとは考えていないと思います。そもそも、自然界には、老化しない生物が存在しているのです。

本当に老化しない生物が存在するのですか。

吉森 例えば、ハダカデバネズミというネズミは老化しません。寿命が来たらパタッと死んでしまいます。

このネズミは非常に長命で、普通のネズミの寿命は3年ほどなのに対して、約10倍の30年くらい生きます。そして加齢性疾患になりにくいという特性を持っていて、がんになる割合は、ほぼ0%です。他にもアホウドリやゾウガメも老化しないと言われています。

さらに死なない生き物も見つかっています。ベニクラゲという生き物は死なないのです。

つまり一般の人は、老化や死は避けられない自然現象だと思いがちですが、そうではないということなのです。

それにしてもオートファジーという“不老”を叶えられる仕組みを持ちながら、人や多くの動物は、なぜ老化するように出来ているのでしょうか。

吉森 そう思いますよね。進化の過程で老化や死が定着してきたと思われ。以前は、その方が生存競争に有利だったという説が言われていましたが、現代の進化学者はその説には否定的です。いずれにしろ、これは何億年もかけて歩んできた進化のことで、何が原因だったのかを確定することは難しいでしょうね。ただ、繰り返になりますが、老化しない生き物や死なない生き物がいる以上、それらが必然ではないことは間違いありません。

人間をはじめ多くの生物には“老化する”プログラムが遺伝子に組み込まれている？

吉森 私は、老化の少なくとも一部は「プログラムされたものである」可能性があるのではないかと考えています。

先に話したように、人間は年齢を重ねると、オートファジーの働きにブレーキをかけるルビコンが増えていきます。ルビコンが増えオートファジーが働かなくなって老いることに繋がっているのですが、ルビコンは遺伝子からタンパク質になる段階で増えます。この段階は遺伝的に制御されていることが多いので、「しかるべき時がきたら老化をするように」というプログラムが遺伝的に組み込まれていて、それを実行するスイッチが押されてルビコンが作られて老化する、という風になっているのかもしれないということです。

そう聞いていると、やはり老いや死は動物に必然であるのだろうか、と、堂々巡りしてきますね。

吉森 いえ、プログラムなら変更できます。老化や死の原因が、物理法則に基づくエントロピーの増大のみならどうしようもないですが、遺伝的なプログラムや可逆的な劣化であれば介入可能です。

老化や死に限らず、生命科学の加速度的な進展は、これまでに予想もしなかった生命への技術的介入を可能にしつつあります。しかし介入すべきかどうかは、専門家だけでなく、一般の方も交えて議論すべきことだと思っています。そのためには、一般の方も一定程度の知識を持つ必要があります。私

産学官との連携

が本を書いたり、色々なインタビューを受けたりするのも、一般の方の科学リテラシーを向上させたいと思うからです。

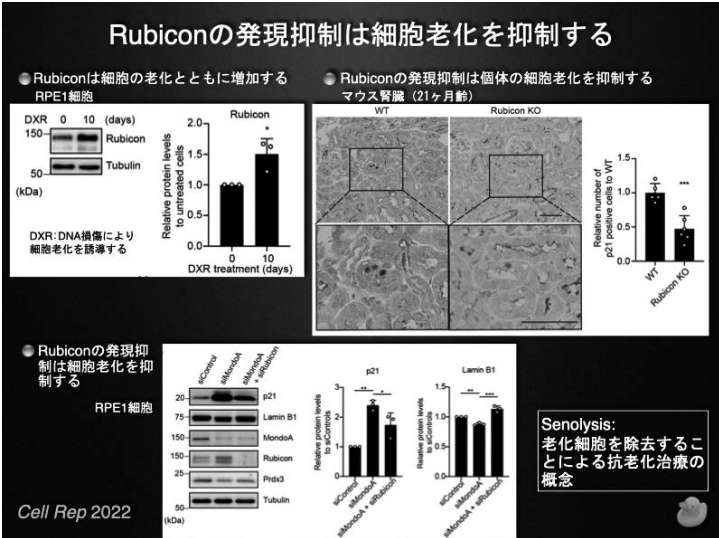
人によっては「現在のヒトの姿が自然な進化の結果であるなら、それに逆らってはいけないのではないのか」という考えも出てくると思います。しかし、私はそうは思いません。なぜなら、人間が科学という知恵を身につけた事も、また進化と言えると考えるからです。進化して脳が発達した結果として、知恵を身につけたわけですから、その科学の力を使って生命に介入するのは、進化の1つではないかと思うのです。もちろん、無制限に何をしても良いわけではありません。倫理に反することは、してはいけません。だから皆で考え議論する必要があります。

オートファジーだけでなく、生命を伸ばす科学や医学などについて考えさせられます。吉森先生が、具体的に開発を進めているものはあるのでしょうか。

吉森 私たちはオートファジーを亢進させる薬を開発しようと研究に取り組んでいます。とはいえ、薬は実用化までに、10年20年という莫大な時間を要します。必要な費用も巨額です。すぐに実用化となるわけではありませんが、将来そうなることを見据え、着実に進めたいと取り組んでいます。

今、老化研究の世界で注目されている現象に、「細胞老化」があります。これまで“老化”という言葉は、個体が老化する意味で使ってきましたが、細胞の1個1個も老化するわけです。そして、細胞老化と個体老化は直接イコールではありません。なぜなら、細胞は絶えず入れ替わっているからです。しかし、老化した細胞が増えると個体が老化することは分かっています。そこで「老化細胞を殺す薬」を作れば個体全体の老化も抑えられるのではと言うコンセプトの研究がトレンドになっています。

しかし一方で老化細胞を殺すと良くないことも起こるという報告も始めています。そういったなかで、



CellRep. 38:110444(2022)

産学官との連携

最近私たちは、細胞老化にもやはりオートファジーが関わっていて、そして老化していく細胞ではルビコンが増えているということを突き止めました。つまりルビコンの増加によるオートファジーの低下は、個体老化と細胞老化の両方に関係しているのです。そして既にルビコンの働きを止める薬剤、すなわち「ルビコンの阻害薬」は発見しています。これを使うとオートファジーの活動は上げられます。老化細胞を殺すわけではないので上記の副作用は回避できると考えています。そういうところまではきています。

オートファジーの研究は日本が世界をリードする

現在のオートファジー研究の世界的な動きについて教えていただけますか。

吉森 この研究分野は、世界的に非常に活発です。そして基礎研究では、日本が世界をリードしています。

前号でもお話いただきましたが、吉森先生の論文の被引用数は、世界で最も多いものになっているとお聞きました。

吉森 はい。私が発表した「オートファジーを観察する目印になるタンパク質を発見したことについての論文」が最も多く引用されていますが、その他にも、オートファジー分野の個人別の論文被引用数は、上位1位から4位まで日本人の研究者なのです。

その上位4位の中には、吉森先生も入っているわけでしょうか。

吉森 そうなっています。また、今の数字はオートファジーの分野ですが、もっと広い範囲の分子生物学というより大きな分野で見ても、私の論文の総被引用数は日本で2位、世界で22位となっています。これは自分が行ってきた研究が認められた結果なので、非常に嬉しく感じています。

基礎研究を礎に社会実装を進め、その資金を研究に還元していくベンチャーを設立

吉森 しかし、オートファジーの基礎研究では日本が世界をリードしているのですが、特許の数になると話は一変します。オートファジーに関する国・地域別の特許出願件数を見ると、最も多いのは中国、次いでアメリカ、ヨーロッパ、韓国で、日本は大きく水をあけられてその後塵を拝しています。このように、基礎研究でリードしていても社会実装の段階で遅れをとるのは、日本のパターンです。オートファジーの分野だけではなく、他の分野でも起こっていて、日本の構造的な問題と言えるでしょう。

私はこの40年間基礎研究一筋だったので、以前はこうした産業への応用にあまり興味は抱いていませんでした。しかし、産業界の知人から、社会実装の時点で後れを取る現状はもったない、残念だ、と言われたりして、さすがにこれではいけないと感じ、また、貴重な税金で研究してきたことを顧みて、社会に研究の成果を還元することの必要性を思い、2019年にベンチャーを立ち上げました。株式会社AutoPhagyGO（オートファジーゴー）という会社で、略称はAPGOです。取り組みは大きく4つで、1つ目はルビコンの働きを抑えてオートファジーの低下を阻止し、あるいは他のアプローチでオートファジーを活性化して疾患を治療する医薬品を開発する事。2つ目はオートファジーを促進する天然の

産学官との連携

必要不可欠だと考え、2021年8月に、非営利の一般社団法人日本オートファジーコンソーシアムを設立しました。アカデミアと企業の連携推進、事業化の基盤構築、人材の育成や交流を行うと共に、オートファジーに関する科学に基づく質の高い情報の発信と社会的な共有を図っています。

このコンソーシアムは、私が代表理事を務め、大隅先生に最高顧問になっていただいています。今、企業の方の参加も続々と増えています。ご興味がある企業がありましたら、ぜひともご参加いただいたら良いのではないかと考えています。

吉森先生が、これからの医療あるいはヘルスケア産業に大事な視点だと考えられていることは何でしょうか。

吉森 「生命の基本単位である細胞をケアする」という考え方で

すね。そもそも人間は、約37兆個の細胞が集まって出来ています。ですので、人が病気になるということは、細胞が病気になるということです。この基本的なことを、私が講義をする医学部の学生も、しばしば忘れてしまいますので、いつも強調をしています。つまり、人が健康であるというのは細胞が健康なことであり、老化するというのは細胞が老化するということです。どんな現象も細胞で起こっていて、この「細胞をケアする」という考えをしっかりと持つことが医療でもヘルスケアで

も大事だと考えています。アンチエイジングという言葉は一般にも良く浸透していますが、実際に行われてきたのは、衰えたものを何とかするために栄養を補給する等の対症療法的アプローチが大半です。しかし、そもそも細胞の機能が低下していたら、いくら栄養を補っても端的に言う駄目なわけです。大切なのは「細胞自体を元気にしてやる」ことであり、そうした意味を込め、私はアンチエイジングではなく「ビヨンドエイジング」を目指していくという考えのもとに、APGOを通して社会貢献していきたいと考えています。

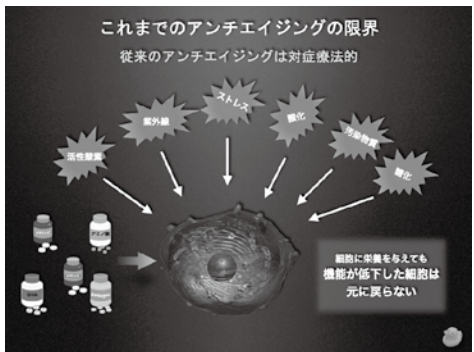
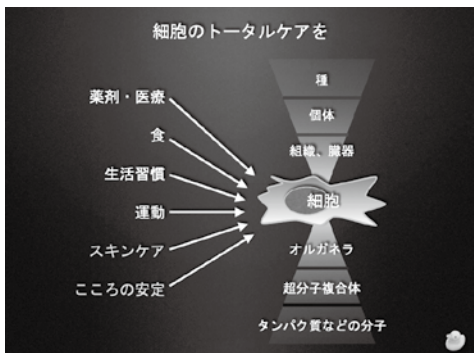
様々な部位の疾病とオートファジーとの関係が明らかにされている

吉森先生は、大阪大学で栄誉教授という称号もお持ちです。定年後に授与される名誉教授と違い、現役で、非常に優れた業績を挙げた方に与えられる称号だそうですね。他に、大阪大の吉森先生の研究室で特に重点的に行っている研究などあれば、教えてください。

吉森 今は老化に注目していますが、私の一貫したテーマはオートファジーの基本的な仕組みの解明です。結局、老化にしても様々な病気にしても、オートファジーがどう関わるかというメカニズムが重要なので、重点的に行っているのはメカニズム、すなわち仕組みの研究です。



産学官との連携



大阪大学の医学部にはオートファジーセンターという附属施設があり、私はそのセンター長を務めています。そこでは私の研究室と、臨床系の10教室が参加して、疾患とオートファジーの関係を研究しています。皮膚科、腎臓内科、といった各々の科が専門とする色々な部位の病気におけるオートファジーの役割の解明を目指しています。そのメカニズムを詳しく調べて将来的には応用に繋げていく、例えばもう既に見つけている薬剤が、それらの病気に効くか検証していくといったようなことにも取り組んでいます。

中高生時代は学校をさぼっていた不良学生？

先生が科学に興味を持ったきっかけなど、幼少期や中高生時代

のことなどをお聞かせいただけますでしょうか。

吉森 子どもの頃は、生物学者になった人には多く聞かれる話ですが、虫が好きでした。しかし、高校の頃には哲学が面白くなり、学校の授業はさぼって図書館で哲学書を読んでいました。そしてそこから発達心理学という学問の存在を知り、そしてその延長で動物行動学に興味を持つようになりました。

それで、高校3年の時に、それまでは文学部に行って哲学をやろうと思っていたのに、動物行動学なら理学部生物学科だと突如理系に転向しました。テストを受けても社会や国語は良いものの、数学や物理は全然駄目でしたが、何とか大阪大学理学部生物学科に入学しました。得意科目の偏りがひどく今の日本の教育システムだと生き残り難いようなタイプでしたが、大学の共通一次試験が始まる1年前の世代だったのが幸いました。

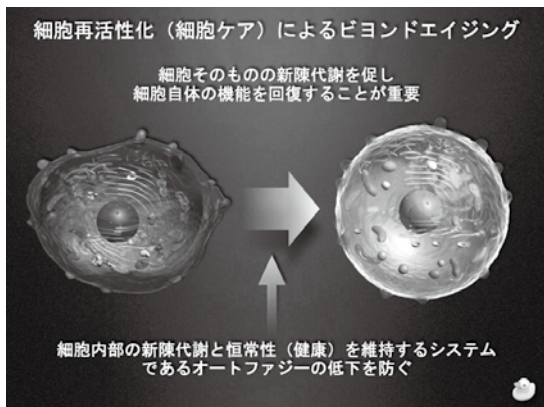
得意科目の偏りは、好きな事にしか興味がなく満遍なく勉強するということができなかったからです。そもそも学校の勉強がきらいで、

中学の時は補導されるし、高校も授業そっちのけで喫茶店や高校生が行ってはいけない場所に入り浸っていたり、麻雀に興じていたり、簡単に言うと不良でした。母校の講演でそうした話をする、聞いていた保護者の皆さんは、ショックな表情をされておられましたね(笑)。

非常にユニークで、波乱万丈ですね。そうした背景や体験があるからこそ、成長されて世界的な発見もされるのかな、と感じたりします。今の若い世代の人に伝えたいことはありますか。

吉森 言ってみれば科学者は“オタク”ですので、子どもの頃から興味のあることを伸ばしてやること、今後は特に大事になってくると思っています。そうした活動もしていきたいと思っています。現在でも、私の研究室には高校生を受け入れて、実験にも参加してもらっています。大阪大学には「シーズ(SEEDS)」という、研究に興味のある高校生を受け入れる仕組みがあるのです。

満遍なく勉強できるという人も



産学官との連携

もちろん必要ですが、全員がそうでなければならないという現在の日本の受験システムは、科学者を育てるにはマイナスだと思います。日本の研究が衰退している大きな理由の1つだとも思いますので、ある分野にだけ夢中になる子どもたちの好奇心や研究への熱意を潰してしまわないようにする仕掛けを作りたいと思っています。

最後に、現在ここまでオートファジーの研究が注目されていることについて、研究を始めた頃を思い出すと、どうお感じでしょうか。

吉森 1996年に大隅先生が教授になられた時に助教授として呼んでいただいた時からオートファジーの研究に取り組んできましたが、当初はオートファジーの生体における重要性は明らかではなかったもので、周囲はなぜそんなものの研究をしているんだという目で見えていました。とはいえ、それを気にした事はありません。「役に立つか立たないか」ということはあまり関係なく「生命の謎を解きたい」という気持ちの方がずっと大きかったです。まだほとんど何も分かってい

ない分野があり、それを研究できるというのは、目の前に新大陸が広がっているようなもので、その研究に取り組めること自体に、喜びを感じていました。ただ、苦労は非常に多かったです。

そこから一言では言えない道のりがありましたが、やがてオートファジーが人間の健康や福祉に非常に重要であることが理解されてきて、大隅先生がノーベル賞を受賞されました。「何の役にたつのか」と思われていた研究が評価を得るようになるまでには、これだけの時間が必要だったということですね。この分野の発展を目の当たりにすることが出来たことは、研究者冥利に尽きるとしています。

吉森先生の著書「生命を守るしくみ オートファジー」のエピローグでは、吉森先生の後続く若い研究者が、オートファジーによる健康長寿技術を実現してノーベル賞を受賞し、その技術の恩恵で100歳を超えても若々しい姿の吉森先生が再びノーベル賞の授賞式に参列されるという「夢」が記されていました。非常にドラマチックに感じ、本当にそのよう

になる期待が膨らみます。その実現を私たちも願っています。

オートファジーを活性化させる方法



空腹状態の時間を作る
腹八分目



空腹状態の時間を作る
夕食は早めに



ルビコンを増やさない
高脂肪食を控える



ウォーキングなど、適度な
有酸素運動

身近な食品成分の摂取

- ・スベルミジン(発酵食品など)
- ・カテキン
- ・レスベラトロール
- ・アスタキサンチン



次号「科学の萌芽」では、劇作家・演出家・宝塚大学 教授 竹内 一郎 先生にお話を伺います。

日本が世界の研究をリードする
オートファジー。老いや死は
決して必然のことではないのです

