細胞内オートファゴソムの起源を解明

佐藤成美（サイエンスライター）

長浜バイオ大学の山本章嗣教授らの研究グループは、電子線トモグラフィーを使ってマウス細胞の内部構造を三次元で解析し、小胞体が「オートファゴソム」の起源であることを明らかにした。オートファゴソムとは、細胞の自己分解作用（オートファジー）において、細胞内の不要物を包み込む膜構造のことで、この膜がどこからできるのかは長い間の謎だった。この成果は、2009年12月の *Nature Cell Biology*¹ に掲載された。

生命現象は、外部からさまざまな物質を取り込み、分解・排除する仕組みなくして成り立たない。例えばオートファジー（自食作用）は、細胞自身が内部の不要物を分解する仕組みで、飢餓になると自らの細胞内小器官などを分解し、栄養分にして生き延びる。また、異常なタンパク質の蓄積を防いだり、侵入した細菌を排除したりするときも、この仕組みが関与する。近年では、アルツハイマー病などの神経疾患やがん化を防ぐ機能などとの関係からも注目されてきた。

その仕組みを追うと、動物細胞では、まず細胞質に隔離膜とよばれる小さな膜ができる。それが大きくなりながら細胞内の不要物を包み込み、オートファゴソムになる。さらにそこにリソソムが融合すると、オートリソソムとなり不要物が分解される。この過程において、オートファゴソムの元になる隔離膜が

どこから生じ、どのように作られるのか、長い間わからなかったのだ。

山本教授らは、電子顕微鏡による観察で、隔離膜と小胞体が複合体となり、オートファゴソムを作ることにはほぼ突き止めていたが、平面では詳細な関係までわからなかった。そこで、電子線トモグラフィーを活用して小胞体の三次元解析を進めたわけだ。電子線トモグラフィーとは、CT（コンピューター断層法）の原理を応用した技術で、電子顕微鏡内で試料を少しずつ傾けながら何枚もの像を撮影し、得た像をコンピューターで三次元の図にする。

山本教授らはオートファジーを誘導したマウスの細胞の電子顕微鏡観察を行い、1つの隔離膜について得られた100枚以上の像から約半月かけて三次元の画像を作り上げた。その結果、平面ではサンドイッチのように見えた小胞体と隔離膜だったが、三次元では小胞体は二重になっていて、外側から隔離膜を包み込み、さらに内側の小胞体が隔離膜を支えていることがわかった。隔離膜は両側の小胞体を鋳型のようにして大きくなり、オートファゴソムを形成した。「小胞体に抱かれるようにオートファゴソムが作られるので、小胞体は『揺りかご』の働きをしていると考えています」と山本教授。

では、小胞体揺りかごに眠る隔離膜は小胞体の一部なのか、それとも独立したものなのか。山本教授らは、三次元画像上で小胞体と隔離膜の複合体を詳細に解

析した。三次元画像をある角度で観察したとき、小胞体の一部と隔離膜が細い管でつながっていることをついに発見した（図参照）。複合体の断層図でも隔離膜の一端が伸び、小胞体とつながるようすがはっきりと見えた。さらに複合体の解析を繰り返し、高い確率で小胞体と隔離膜のつながりを確認できた。

こうして、隔離膜は小胞体からできることが三次元的に明らかになった。小胞体はタンパク質を合成する器官だが、タンパク質を分解するオートファジーにもかわるという逆の視点も生まれた。山本教授らはさらに、隔離膜が小胞体からどのようにできるかを追跡している。免疫電顕法で、小胞体と隔離膜の複合体を観察したところ、小胞体に特有の酵素が隔離膜にはなかった。そこで、隔離膜は小胞体から直接できるのではなく、小胞体から脂質などの膜の材料が運ばれ、つくられると山本教授らは推定している。

1960年代に電子顕微鏡の観察でオートファジー現象が見つかったものの、生理機構の解明はなかなか進まなかった。1980年代に出芽酵母に関連遺伝子が見つかったから分子機構の研究が飛躍的に進み、現在では、オートファゴソムの形成も、多くの種類の Atg タンパク質が次々と複合体を作りながら進むことが知られている。山本教授は初期のころから電子顕微鏡による形態研究を続けてきた先駆者だが、「形態と分子とのつながりが大切」と分子細胞生物学が専門の吉森保 大阪大学教授と共同で研究を進めてきた。分子機構においても隔離膜と小胞体の複合体は深い関係をもつはずだと考えている。

「電子線トモグラフィーで、平面ではわからなかった細胞の中のつながりが見えるようになり、長年の疑問に対する答えが出てきました。電子線トモグラフィーを使った研究がどんどん増えるといいと思います」と山本教授は研究の発展に期待する。

電子線トモグラフィーによる小胞体と隔離膜のコネクション。細管状の膜（赤矢印）で小胞体（青）と隔離膜（黄色）がつながる。

1. Hayashi-Nishino, M et al. *Nature Cell Biol.* **11**(12)1433-1437 (2009).

21世紀は生命科学の時代です

化石燃料を燃焼させる 20 世紀型の産業は、地球環境に重大な影響を与え、環境、エネルギー、食糧に重大な問題を引き起こしました。これに対して、生きものの働きや知見を活用し、持続可能な循環型社会を実現する基盤が、バイオサイエンス、バイオテクノロジーです。

2003 年 4 月

我が国唯一のバイオ系単科大学として 1 学部 1 学科（バイオサイエンス学部バイオサイエンス学科）で開学

2007 年 4 月

大学院バイオサイエンス研究科バイオサイエンス専攻博士課程前期・後期課程設置

2009 年 4 月

アニマルバイオサイエンス、コンピュータバイオサイエンスの 2 学科を新設

長浜バイオ大学
〒526-0829
滋賀県長浜市田村町1266
TEL: 0749-64-8100
FAX: 0749-64-8140

たとえば特色の 1 つ・・・産官学の連携 大学を核としたバイオサイエンスパークの実現

滋賀県、長浜市は、長浜バイオ大学の隣接地にバイオ関連産業の集積を図る「**長浜サイエンスパーク**」を整備。長浜バイオ大学はサイエンスパークの中核としての役割を果たしています。

「大学発信型」パークの実現により、本学の教育・研究にとって最適のステージが構築・整備され、バイオによる地域活性化への貢献が期待されています。

また、サイエンスパークの中には、産業化に向けたバイオの研究開発を支援する「**長浜バイオインキュベーションセンター**」があり、本学発のベンチャー企業をはじめ、「医療・創薬・健康」、「アグリバイオ」や「環境」などの分野のバイオベンチャーが入居して、バイオの研究開発を進めています。

長浜バイオ大学は、日本でただ一つのバイオ系単科大学であり遺伝子レベルから動物（個体）に統合したレベルまでバイオサイエンスを総合的に学ぶことができるバイオの大学です。