

Good riddance to bad rubbish

不要な物を片づけて細胞内をすっきりと

Daniel J. Klionsky

細胞の自食作用であるオートファジーは、ストレスによって引き起こされることがあるが、定常的にも起こっていて、不要なタンパク質を処分する「ハウスキーパー作業」を行っている。この過程が神経変性疾患を防止している可能性はあるのだろうか？

Nature Vol. 441(819)/15 June 2006

アルツハイマー病やパーキンソン病、ハンチントン病といった病名を耳にすると、恐れや無縁ではいられない。悲惨な病態をたどるこれらの疾患は一般に加齢に伴ってみられ、ニューロン（神経細胞）の死によって起こる。この細胞死の原因はわかっていないが、発症の段階で、アルツハイマー病であればアミロイドβ (Aβ)、パーキンソン病であればα-シヌクレイン、ハンチントン病であればハンチンチンといった、特定タンパク質からなる大きな凝集体が出現することが多い¹。これらは正常なタンパク質であって、だれでも持っているものだが、それらの機能については必ずしも明らかになっていない。ここ数年の主流となっている説では、このタンパク質凝集体が直接的に細胞死を引き起こすのだと考えられている。だがひょっとして、これらのタンパク質を除去すべき細胞内ハウスキーパー機能に異常がある可能性も考えられないだろうか。神経変性疾患を起こしやすい変異をもつヒト細胞株や動物の研究から、オートファジーが神経変性の防止に一役買っている可能性はすでに示唆されている¹。Nature 6月15日号で、小松雅明たち²と原太一たち³は、健康な動物体では神経変性疾患を防止するためにオートファジーのハウスキーパー機能が不可欠であることを、初めて遺伝学的に実証している。

疾患発症の年齢とタンパク質凝集体の出現時期との間には線形の相関がみられるため、神経変性疾患の主犯はタンパク質凝集体だと考えられてきた。しかも、原因とされるタンパク質変異型のうち特定のものは、凝集をより起こしやすかったり分解されにくかったりする傾向があり、また、こうした変異があると神経症状が早く出現する。それゆえ、神経変性を扱う多くの研究者が、細胞内におけるこれらの変異タンパク質とそれに伴う大きな凝集体または「封入体」に重点的に取り組んできた。

細胞には、タンパク質が異常な折りたたみ構造になったり、損傷したり、もう必要でなくなったりしたときに、そ

のタンパク質を廃棄処分するための仕組みがいくつか備わっている。そうした主要な分解機構の1つがプロテアソームで、これはユビキチンで標識づけをした（「ユビキチン化した」という）タンパク質を分解するマルチサブユニット酵素、すなわち多数のサブユニットからなる巨大な分子複合体である。しかし、プロテアソームは変性した単量体タンパク質を分解するだけであり、そのため、タンパク質凝集体を処理することはできない。そのうえ、変異したニューロンタンパク質の中には、プロテアソームの適正な基質とならないものもある。

もう1つの主要なタンパク質分解機構が、マクロオートファジー（ここでは単にオートファジーとよぶことにする）である。この過程の大きな特徴は、二重膜で包まれた泡状の「小胞」が作られることだ。この小胞が細胞質の一部を包んで隔離し、それらをリソソームとよばれる細胞小器官へと受け渡して、そこで分解する（図1）。オートファジーは、飢餓状態やさまざまなホルモン刺激によって引き起こされる⁴。オートファジー過程でできる「オートファゴソーム」とよばれる小胞は、異常な折り畳みのニューロンタンパク質が集まった大型凝集体だけでなく、細胞小器官でさえもまるごと飲み込むことができる。そのため、オートファジーを制御できれば一部の疾患を予防したり改善したりできるかもしれない。しかし最近のデータによれば、これらの疾患においては大型のタンパク質凝集体が毒性をもたないことが示唆されている^{5,6}。むしろ、水溶性もしくは小型の凝集体が細胞死を引き起こしているのかもしれない。では、神経変性の防止におけるオートファジーの役割、そして細胞内の大型構造を隔離する能力とはどんなものなのだろうか。

小松たち²と原たち³は、遺伝子操作によって、オートファジー遺伝子であるAtg7およびAtg5を欠損したマウスをそれぞれ作り出した。どちらの研究グループも、問題の遺伝

子の産物が構成的に（定常的にすべての細胞で発生中ずっと）排除されてしまうことで、発生異常が生じるのを回避するため、巧みな遺伝学技術を使って、問題の遺伝子を神経細胞のみ、なおかつ胚発生の後期だけに欠損するようにした。どちらの場合も、オートファジー遺伝子を欠損したマウスはニューロンの細胞死などの神経変性の症状をきたした。

この2つの研究が重要視される理由の1つは、神経変性疾患の遺伝的素因をもたないマウスを調べた点にある。これらのマウスでは、さまざまなニューロンタンパク質をコードする遺伝子に、症状の早期発現と関連づけられる変異がない。これらのマウスは健康であり、こうした場合、異常なタンパク質に対する細胞防御応答としてオートファジーが働くことはありえない。これは、オートファジーのもつ定常的なハウスキープ機能が神経変性の防止に関与していることを意味する。

大型のタンパク質凝集体の除去にオートファジーの果たす役割がこれまで重要視されてきたのは、神経変性になりやすい遺伝的変異をもつ患者や動物モデルの研究に重点が置かれてきたことに、一部起因している。こうした場合にオートファジーが引き起こされる可能性はあるものの、これらの大型凝集体は毒性がないか、もしくは最初から毒性のある形態ではないので、オートファジーの細胞保護作用は限られている可能性がある。変異タンパク質の研究で注目されてきた大型凝集体は、実際には、疾患発症に直結し、治療的介入の最も効果的な標的となる重要な中間体ではなく、神経変性のかなり終末的な状態の1つなのかもしれない。

小松たち²と原たち³が遺伝子操作したマウスでは、オートファジーの消失によって最終的に、神経変性にみられる封入体に似た封入体が形成される。しかし *Atg* 遺伝子の欠損では、最初に神経細胞の細胞質内にユビキチン化したタンパク質が広範囲に蓄積し、あとになってから大型の封入体がみられた²。このことから、たとえ大型タンパク質凝集体の形成を促す遺伝的変異をもっていなくても、誰もが神経変性疾患にかかる素因を潜在的にもっており、オートファジーは、その他の点で健康な個体であれば重要な細胞保護機構の1つになっているとみられる。

原たち³の言葉を借りると、「正常条件下では、低レベルの定常的なオートファジーが細胞内の清掃浄化に重要であるに違いない」。この意見には議論の余地がないと思われるが、これを裏づけるデータはまだほとんど得られていない。ニューロンは増殖せず、細胞分裂によってタンパク質凝集体などの「ゴミ屑」を廃棄処分することができないので、定常的なオートファジーが特に必要とされるのかもしれない。しかも、脳は栄養分の欠乏に陥ることがまずないため、飢餓応答の一環として脳でオートファジーが引き起こされることは一般的でない⁷。したがって今回の最新の研究は、細胞質ゾルの定常的な浄化機能を果たす定常的なオートファジー

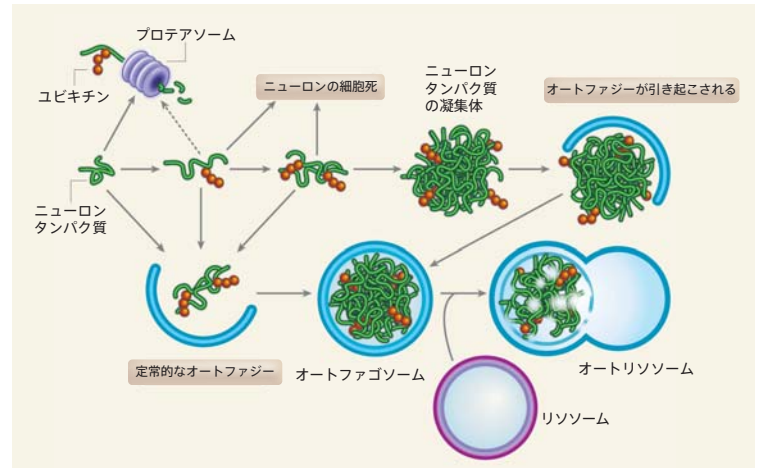


図1 ニューロンの細胞死を防ぐオートファジーの役割。特定の重要なニューロンタンパク質の折り畳みが異常になったとしよう。折り畳みの異常なこれらのタンパク質は、ユビキチン（赤い丸）の標識をつけられて、プロテアソームで分解される。しかし、これらのタンパク質はプロテアソームの基質に適さない可能性もあり、そうなる細胞質内に蓄積して小さい凝集体を作り、細胞死を招く可能性が高くなる。定常的なオートファジーによって、オートファゴソームの中に凝集体を隔離してリソソームに送り込み分解させることで、こうした異常タンパク質の量を、毒性作用を防止するのに十分な程度に少なく維持することができる。折り畳み異常のあるタンパク質は、オートファジー応答を引き起こすような大型タンパク質凝集体や封入体も形成する可能性がある。こうした大型凝集体は、有害な側面よりも細胞保護に役立つ側面のほうが大きいのかもかもしれない。

が実際に、細胞を健康に維持するために不可欠なことを示唆している。これらの研究論文によって、オートファジーと神経変性の研究の重点は、大型タンパク質凝集体や誘導型オートファジーから離れたところにシフトすることになる。

最後に、小松たち²は今回の実験で作り出したマウスではプロテアーゼが正常に機能していることを示している。ところが、オートファジーがない場合には明らかに、細胞はあらゆる廃棄処理をこなすことができない。ではなぜオートファジーは、神経変性を防止するために普段からもっと高レベルで作動しないのだろうか。残念ながら、オートファジーが高レベルで働きすぎると、自食による細胞死といった他の問題を引き起こす可能性が出てくる。定常的だが限定されたオートファジーを誘導できれば、特に一部の神経変性疾患の素因をもつ人々に有用な効果をもたらせるかもしれない。しかし、その実効性を見極めるには今後さらなる研究が必要である。 ■

Daniel J. Klionsky, ミシガン大学 (米)

1. Rubinsztein, D. C. *et al.* *Autophagy* **1**, 11-22 (2005).
2. Komatsu, M. *et al.* *Nature* **441**, 880-884 (2006).
3. Hara, T. *et al.* *Nature* **441**, 885-889 (2006).
4. Levine, B. & Klionsky, D. J. *Dev. Cell* **6**, 463-477 (2004).
5. Arrasate, M., Mitra, S., Schweitzer, E. S., Segal, M. R. & Finkbeiner, S. *Nature* **431**, 805-810 (2004).
6. Tanaka, M. *et al.* *J. Biol. Chem.* **279**, 4625-4631 (2004).
7. Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T. & Ohsumi, Y. *Mol. Biol. Cell* **15**, 1101-1111 (2004).