

<シンポジウム 27-1>オートファジーと神経変性をめぐって：病態から治療へ

ストレス応答機構としての選択的オートファジー

小松 雅明

(臨床神経 2011;51:1106)

Key words : オートファジー, 凝集体形成, p62

細胞内には大きく分けて二つのタンパク質分解経路, すなわち選択的なタンパク質分解を担うユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー-リソソーム系が存在する. この2つの分解経路は, それぞれが独立的に, 時には協調的に働くことにより, 細胞の恒常性を維持, 監視する役割を担うと考えられる. オートファジーは, 細胞外環境に応答して出現した隔離膜が伸長して細胞質成分を取りかこんだオートファゴソームが形成される過程と, 生じたオートファゴソームにリソソームが融合して内容物を消化する過程から構成されている. オートファジー-リソソーム系は, オートファゴソーム内に取り込んだタンパク質をアミノ酸にまで分解することができる基本的に非選択的な大規模分解系であり, 新しい膜形成と連動している巧妙かつ複雑な細胞内分解機構である. この分解系は, 栄養飢餓により激しく誘導されることから, 自己タンパ

ク質の分解によるアミノ酸供給を介した究極の生存戦略と考えられてきた. 一方, 私達は, 高等動物においてオートファジーは飢餓時のみならず十分に栄養が供給された状態でも恒常的におこっていることを明らかにした. さらに, ある特定のタンパク質が, オートファゴソーム膜上に局在するタンパク質と結合することにより選択的にオートファジーにより分解されることをみいだした. すなわち, オートファジーは飢餓に対応した生存戦略だけでなく, ユビキチン-プロテアソーム系同様その選択性を介して重要な生理的役割を担うと考えられる. 本講演では, オートファジー欠損マウスの解析結果を紹介するとともに, これら解析から判明した選択的オートファジーによるストレス応答システム制御やその病態との関連について紹介したい.

Abstract

Pathophysiological roles of autophagy

Masaaki Komatsu, M.D.

Protein Metabolism Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

(Clin Neurol 2011;51:1106)

Key words: autophagy, aggregate formation, p62