

オートファジー(Autophagy、「自食作用」)は酵母で発見された現象で、飢餓を生き抜くために自己を消化することで栄養源を確保する細胞内大規模タンパク質分解系であり、細胞死とは無関係な現象であった。生命活動を維持するためには、一旦合成されたタンパク質を適切に分解処理する必要があり、そのメカニズムの破綻や異常は様々な疾患の発症原因になります(1)。

オートファジー多くの疾患に関係しています。総説からオートファジーの関与する各種疾患を下に示します(3)。

組織	オートファジーの役割	疾患
全般的な機能	Starvation-induced aminoacid production; constitutive turnover of cytoplasmic contents: selective degradation of p62, damaged mitochondria, microbes, etc; life-span extention/antiaging	Tumor suppression and progression
脳	Prevention of aggregate formation; Parkin-dependent mitophagy; regulation of food intake and energy balance	Parkinson disease Alzheimer disease
筋	Maintenance of muscle mass	Myopathies; (Danon disease, XMEA, Bethlem myopathies, UCMD), Lysosomal storage disease
胸腺	Negative selection	
骨髄、造血	Erythropoiesis; maintenance of hematopoietic stem cell	
骨		Paget disease?
肺	Regulation of airway responsiveness	Cystic fibrosis
心臓	Adaptation to hemodynamic stress; prevention of age-dependent dysfunction	Cardiac hypertrophy
免疫・リンパ	Regulation of cytokine production; development of T cells Infection and B cells	
肝臓	Prevention of hepatocellular degeneration; suppression of $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency hepatic tumors; lipid droplet elimination; gluconeogenesis	Hepatocellular carcinoma?
腎臓	Maintenance of podocyte and tubular cell integrity	
膵臓	$\beta$ -cell adaptation to high-fat diet; prevention of trypsin autoactivation	Diabetes Acute pancreatitis
脂肪組織	Adipogenesis	Obesity
腸	Maintenance of Paneth cell function	Crohn disease
胚	Preimplantation development	

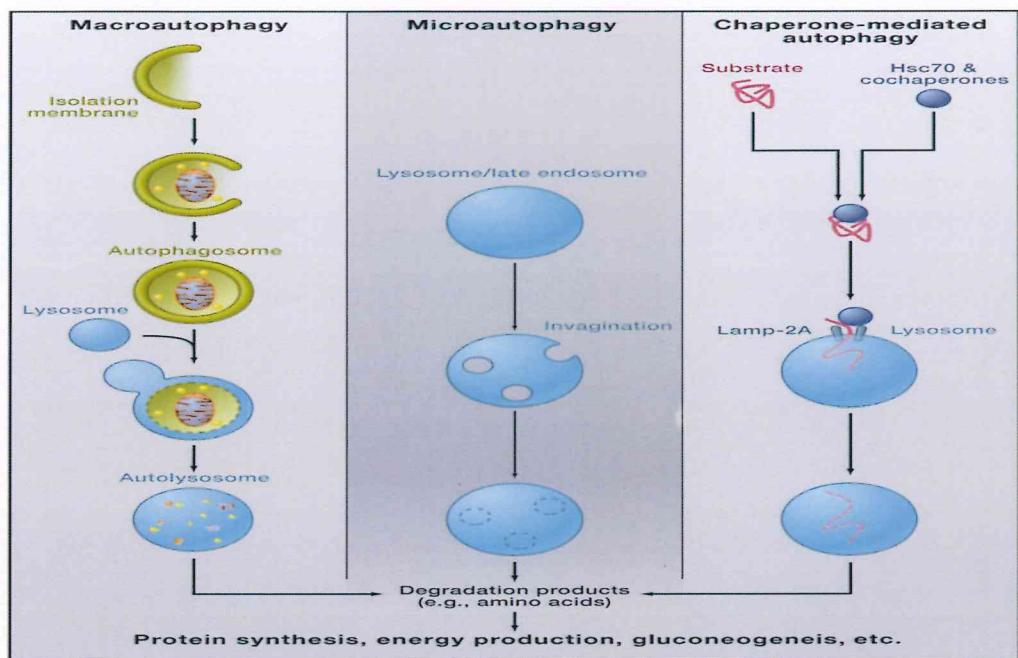
Cell 147(2011)を改変して引用

オートファジーは以下の3種類に分類されている(1)。

- ①マクロオートファジー：狭義のオートファジー。もっとも分解活性の高い経路。オートファゴソームが形成され、それがリソソームと融合してタンパク質を分解。
- ②シャペロン介在性オートファジー：シャペロン(hsc70)により認識される選択的な分解。

③ミクロオートファジー：リソゾーム膜が陷入して細胞質の一部を取り込み分解。

細胞は生きて行く為にタンパク質をつくり分解するサイクルを繰り返している。オートファジー（マクロファージ-リソゾーム系）はユビキチン-プロテアソーム系の2つのタンパク質分解経路が存在し、この2つの分解系が独立に、時には協調的に働くことにより細胞の恒常性が維持されています。



Cell 147 (2011) から引用

オートファジーの最も基本的な役割は、飢餓への対応です。しかし、栄養分が十分に存在する状況においてもオートファジーは少しずつ起こっており、この恒常的なオートファジーが神経変性疾患や肝炎の発症を抑えています。

オートファジーは非選択的な分解経路であると考えられてきましたが、小松らによりオートファジーにより選択的に分解されるタンパク質「p 62 タンパク質」が同定され、選択的オートファジーという新しい経路が存在することが明らかになりました。オートファジー欠損で確認される p 62 の過剰蓄積と凝集化は、悪性腫瘍をはじめとする様々なヒト疾患で観察されています(3)。ユビキチンと p 62 の LC3 結合部はタンパク質複合体を形成しオートファジーにより取り除かれる。

肺がん(3)、肝臓がん、HeLa、慢性骨髓性白血病(1, 2)、メラノーマ、大腸がん、前立腺がん(1)、胰臓がん、骨肉腫や乳がん(2)など多くのがんにオートファジーの関与が報告されている。

オートファジーを欠損した肝実質細胞では、機能を消失した異常ミトコンドリアが蓄

積し、酸化ストレス、DNAの不安定化が起こり、腫瘍化すると推定されています。オートファジーの抑制により p62 タンパク質が蓄積し腫瘍の進行に関与しています。このように、オートファジーには腫瘍の抑制効果がある一方、腫瘍の悪性化にもオートファジー活性が必要と推定されています（7）。

Bcr-Abl 陽性ヒト白血病（慢性骨髓性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病）に対する特効薬 imanitib mesylate は分子標的療法の最大の成功例の1つである。imanitib mesylate 投与後の白血病の耐性化、再発の問題を解決するために、新規 Bcr-AblTK 阻害薬が開発されている。同阻害薬 INNO406 を投与後にオートファジーを観察し、非アポトーシス細胞死の重要性が報告されている（2）。

同様に 7 ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬 dipsipeptide(別名 FK228)を投与した3種類の固形腫瘍 rhabdoid 腫瘍株いずれにも nM レベルの低濃度で細胞死が誘導され、zVAD 併用時も細胞死が完全には抑制されなかった。このカスパーゼ非依存性細胞死がオートファジーであることが証明された（2）。

オートファジーに関与する多くの研究では、Atg、Beclin1 等の組織特異的なノックアウトマウス或いはオートファゴソームの蛍光標識が可能な GFP-LC3 トランスジェニックマウスなどを活用して行われています。

酸化ストレスとタンパク質のミスフォールディング、HSP との関係、p62 の 403 セリコン残基のリン酸化、も明らかになっています（5）。

多くの日本の研究者から最新のデータが発表されていますので、作用機構等の詳細は下に記した文献を参考にして頂きたい（6-9）。

## 参考文献

1. [http://www.brh.co.jp/s\\_library/j\\_site/scientistweb/no62/](http://www.brh.co.jp/s_library/j_site/scientistweb/no62/)  
<http://clinicaltrials.gov.ct2/results?term=autophagy>  
[http://ganjoho.jp/public/dia\\_tre/treatment/topics/glivec.html](http://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/topics/glivec.html)  
[http://igakuken.or.jp/publish/news/002/cont3\\_1.html](http://igakuken.or.jp/publish/news/002/cont3_1.html)  
<http://www.tmd.ac.jp/med/phy2/research/proffessional.html>  
JBAバイオセミナーシリーズ、医薬・医療 5<オートファジー研究—基礎から疾患に挑戦する>2012年7月5日要旨集
2. 足立莊一、日薬理誌 134:184-191(2009) 難治性白血病、がん治療におけるアポトーシスとオートファジー
3. N. Mizushima and M. Komatsu. Cell 147, 728-741(2011) Autophagy: Renovation of Cells and Tissues

4. M. Komatsu, et al. *Cell*. **131**, 1149-1163(2007) Homeostatic Levels of p62 Control Cytoplasmic Inclusion Body Formation in Autophagy-Deficient Mice
5. K. Zatloukal, et al. *Amer. J. Path.* **160**, 255-263(2002) p62 is a Common Component of Cytoplasmic Inclusions in Protein Aggregation Diseases
6. A. Takamura et al. *Genes Dev.* **25**, 795-800(2011) Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors
7. Y. Inamori, et al. *J. Cell Biol.* **193**, 275-284(2011) Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells
8. M. Komatsu, et al. *Nature Cell Biol.* **12**, 213-224(2010) The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1
9. G. Matsumoto, et al. *Molecular Cell*. **44**, 279-289(2011) Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins
10. S. Menone, et al. *Science Signaling*. **5**, 217-(2012) Chronic Activation of mTOR Complex 1 is Sufficient to Cause Hepatocellular Carcinoma in Mice
11. R. Mathew, et al. *Cell*. **137**, 1062-1075(2009) Autophagy Suppresses Tumorigenesis through Elimination of p62

(文責：三須)