

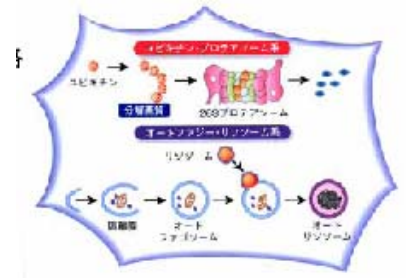
1月29日 井田弘明先生 テーマ抄読会 「オートファジー (Autophagy) と疾患」

～オートファジーはファンタジー～

本日使用した論文は、実験医学 26 (2):153,2008, 実験医学 27(9) or (18) 2009, 細胞工学 28 (5):451,2009, *Annu Rev Immunol* 27:423 2009, *Biochemica et Biophysica Acta* 1793:664,2009 *Experimental Neurology* 218:247, 2009 *Seminars in Immunology* 21:334, 2009 *N Engl J Med* 360: 1785 2009, *Nature* 456:259 2009 *Nature* 456:264 2009, *Curr. Opin Cell Biol* 22:1 2009, *Cell* 137: 1001 2009, *Biochemica et Biophysica Acta* 1793:1478,2009 *Immunological Reviews* 227:189 2009 蛋白核酸酵素 51(10):1510 2006, *Curr. Opin Immunol* 19:87 2007, *Nature* 455:396 2008, *Annu Rev Immunol* 27:165 2009 *Annu Rev Pathol. Mech Dis* 1:297 2006, *Circ Res* 104:304 2009, *Biochemica et Biophysica Acta* 1793:1485 2009, *Trends in Cell Biology* 19:487 2009, *Aging Res Rev* (in press), *Oncogene* 27:2276 2008, *Curr Opin Cell Biol* 20:126 2008, 少年ジャンプ号不明

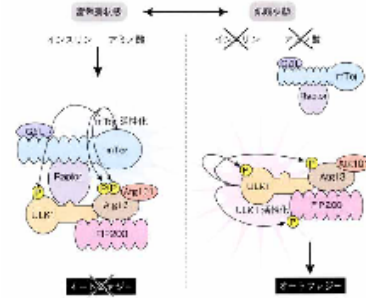
オートファジー(自食作用)研究の急拡大

蛋白は 1 日に 160-200g 新しく産生されているのに、食べている蛋白質は 60-80g。不足した新規蛋白の材料として、タコの足の自食のように、生物には自分の体内の蛋白質を分解し、リサイクルする仕組みが存在します。このリサイクル法として、有名なユビキチン-プロテアソーム系は、不要な蛋白に目印をつけて分解しますが、オートファジーは、非特異的に不要蛋白を隔離膜によって取り囲み、リソソームと合体してアミノ酸、ペプチドに分解します。オートファジー関連の Atg 蛋白についての酵母の研究から、最近 Atg 欠損マウスの開発によりオートファジー研究が急拡大しています。

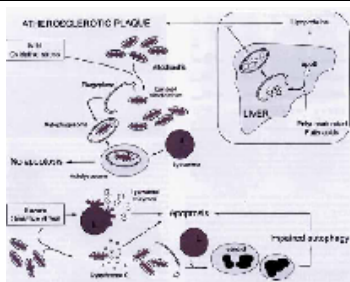


オートファジーの機能と疾患

オートファジーは、飢餓に耐える仕組みとして、ラパマイシンの標的蛋白 mTOR が注目されています。mTOR のリン酸化により Atg 蛋白 (Atg13) を抑制されますので、十分な栄養、インスリンのある環境下では、オートファジーは誘導されませんが、飢餓になると mTOR の抑制がとれオートファジーが誘導されます。飢餓だけでなく、現在注目されているのは、Atg 欠損マウスがさまざまな病態を呈する点で、実はオートファジーは、飢餓ではない、定常状態でも、不要な蛋白を処理し、細胞内を浄化することで異常蛋白を処理し、神経系、免疫系、代謝系、心機能、感染防御などに深く関係していることが明らかになってきました。糖尿病の領域では、高脂肪食での β 細胞内の代償性増殖を円滑にすすめるために、クローン病では、パネート細胞の成熟阻害によるオートファジー-抗菌システム、LPS による IL-1 β 産生亢進が病態を形成していることなど、さまざまな報告が後をたちません。



長生きの秘訣: オートファジーをほどよく鍛えよ



飢餓に耐える仕組みとして発達してきた生物のオートファジー機構。まさかこのような、過栄養の時代がくることは想定外だったようで、長寿のためには、適度に、飢餓状態になり、細胞内浄化システムを活性化することが重要の様です。栄養過多が続くと、脂質代謝でのアポ蛋白の処理一つにおいても、オートファジー機構が破綻し、プラーク形成などへと進展している可能性が示唆されています。

本日は、井田先生の最後の抄読会。現在、日本発として注目されているオートファジーについての概要をお話いただきました。少年ジャンプでは、グルメ

細胞の復活にこのオートファジーが暗躍していたようですが、神経系、免疫系、代謝系など、第一内科に関連する全ての分野でも、オートファジー研究は、発展するものと思われます。そして、動脈硬化を防ぎ、健康であるためには、高脂肪食(講師暴食?)を戒め、*Be Hungry!* という、井田先生の、身を呈した熱いメッセージ、長い間、抄読会を常に新しい話題で盛り上げていただいたご功績もあわせて、深く御礼申し上げます。(文責 阿比留)