

□ 企業ランチョンセミナー 3 (オリンパス株式会社)

先端顕微鏡技術が紐解くオートファジー分解機構

和栗 聡

福島県立医科大学

細胞内分解システムは細胞の恒常性維持に必須であり、大きくユビキチン-プロテアソーム系とリソソーム系に分けられる。後者に属するオートファジーは自食作用 (self-eating) と訳され、通常は低い頻度で起きているものの、飢餓を始めとする様々なストレスにより誘導される。また、一般に非選択性の分解と言われてきたが、最近は選択的分解に関わることや他のシグナル伝達系と連動することも分かってきた。哺乳類細胞のオートファジーでは極めて特徴的なオルガネラ膜の動的変遷が見られる。まず二重膜構造から成る隔離膜が新生され、これが細胞質の一部を完全に取り囲むことで直径0.5~1 μm 程のオートファゴソームとなる。ここにリソソーム/エンドソームが融合するとリソソーム分解酵素が供給され、基質の分解が進む。この段階の構造をオートリソソームと呼ぶ。

顕微鏡技術の発展がオートファジー研究にもたらした功績は大きい。一つは「基質収集」~「分解酵素の獲得」~「内容物の分解」の流れ(オートファジーフラックスと呼ばれる)をタイムラプス観察により経時的に捉えることが可能になったこと。もう一つは1 μm 以下の構造を超解像顕微鏡や電子線トモグラフィ法により高分解能で観察することが比較的容易になったことである。とはいえ空間分解能と時間分解能を両立させるのは依然困難である。

これまで私達の研究室では、オートファジーを含めた細胞内分解システムを「直感的」に理解するためのイメージング解析を行ってきた。本セミナーではその一連の研究を紹介するとともに、新たなディスク共焦点超解像システムSD-OSR (Spinning Disk - Olympus Super Resolution) を用いた解析も合わせて紹介したい。