

長倉研究奨励賞受賞者 学位論文を語る



撮影：由利修一

インターネットで成果がとびかい、国際プロジェクトや共同研究が次々と展開されている。研究分野の間の線引きも、研究と産業との境界もあいまいになり、協力と競争が並び合う。研究界でもビジネス界に負けないほどの、グローバル化、再編、競争が進んでいる。この変革の時代に研究者として飛び立つ第6回長倉研究奨励賞受賞者に、その仕事と抱負を聞いてみた。

膜のダイナミズムに魅せられて 細胞の自食作用を追う

総合研究大学院大学
分子生物機構論専攻

桐浴隆嘉

——長倉奨励賞を受賞されていかがですか。

桐浴——よかったな、と思います。実は博士過程2年の時にも、申請したのですが、論文に大学名を書き忘れていたりして、通りませんでした。その後、論文を2本出して、今度はいただけました。

——どんな論文でしょうか。

桐浴——1本は米国の"Journal of Cell Biology"に、もう1本は"Nature"に出たものです。細胞ではタンパク合成が行われますが、要らなくなったタンパクを分解することも重要です。

通常のサイクルの分解もありますが、細胞が飢餓環境におかれ、十分な栄養が摂取できなくなった時には、自分の構成成分を分解し、そこから生存に最低限必要なタンパクを合成します。

これを「自食作用」(オートファジー)といい、真核細胞には普遍的で、人間の細胞にもこの能力があります。私は「酵母」を対

象に自食作用を研究しています。

自食作用では、何を分解するかは非選択的です。細胞質ゾルとリボソームやミトコンドリアなどの細胞小器官を二重膜によって取り囲んだ構造(オートファゴソーム)ができます。これが分解コンパートメントの液胞に送られます。

二重膜(オートファゴソーム膜)は、小胞体という、細胞の中の膜構造から来るものだとわかっていたのですが、はっきりしてはいなかった…。

そこを、少なくとも「小胞体の膜そのものではないだろう」という証拠を、APG8というタンパクをマーカーにして見つけたことが、私の研究の1つのポイントですね。もう1つは、APG8が二重膜形成に重要な役割を担っているのを、確かめたことです。

——どんな証拠ですか。

桐浴——数年前まで、酵母のオートファゴソーム形成に必要な遺伝子群の単離や同定が徐々に進んでいるという状況でした。研究室に入った時、単離されたばかりで、引き取り手が未定だったAPG8の遺伝子の里親に、たまたま私になったのです。

早速、APG8に対する抗体をつくり、細胞内での局在を調べ

てみました。すると、APG8が膜構造に結合していることと、オートファゴソームに局在することがわかり、舞い上がりました。

世界で初めて、この構造体に特異的に局在する因子を発見したのであります。

そこでAPG8をマーカーにし、二重膜の形成を電子顕微鏡で追いかけたら、さまざまな段階の形成途中の写真が撮れました。この写真を数多く観察し、膜のない領域にやがて膜が現れる様子が見えてきたんです。

これで、従来いわれていたように、小胞体自身が細胞質を取り囲んでオートファゴソームが形成されるのではないことが、明らかになりました。博士号が見えた、と思いましたね。

次に、何のために二重膜にAPG8がついているんだろうと、研究を進めました。APG8は、形成中の二重膜ではよく見られるのに、出来あがった膜には、ほとんどついていないんです。APG8に標識タンパクをつけて調べると、C末端につけた標識はすぐに取れてしまうんです。

APG4が標識タンパクを切断し、C末端にグリシンを露出させることがわかりました。結局、このグリシンを介しAPG8は膜に結合するんです。

そして相手は何と「脂質」でし

た。しかも生物に普遍的に存在する細胞膜の主要構成成分の1つでした。

タンパク質がそのような脂質に結合することを示したのも世界初です。これが、"Nature"に掲載されました。

また、ある時点でAPG4が膜からAPG8自体を切断しないと、二重膜の形成が進まないこともわかりました。

だから完成した膜にはAPG8は少ないんです。

——今後はどのように研究を進めるつもりですか。

桐浴——学術振興会の特別研究員として、1年余りは基礎生物研究所に残り、二重膜の脂質がどこから来るのかを調べたいと思っています。その後は、どこかに留学したいですね。

自食作用だけでなく、「メンブレントラフィック」(膜輸送)は、一大研究分野になっており、競争も激しい。

私自身は、膜には、他にも面白い領域があると感じています。例えば、劇的な形態変化が観察される精子形成にしても、未知の膜動態制御機構があるように思えるんです。

先入観に捉われることなく、膜のダイナミクスを追いかけていきたいですね。