

## 禁断の美食？：ヌクレオファジー

菊間 隆志

オートファジー（自食作用）は真核生物がもつ重要な細胞内分解機構であり、分解基質となる細胞内成分をオートファゴソームと呼ばれる小胞で囲い込み、液胞/リソソームに輸送し分解する。その役割は栄養源のリサイクルや細胞内の浄化、細胞の再構築など多岐にわたる。2016年、この現象の分子機構解明により東京工業大学の大隅良典栄誉教授がノーベル生理学・医学賞を受賞したことは記憶に新しい。

分解基質の選択性の有無によりオートファジーは非選択的および選択的オートファジーに分類される。前者は細胞内成分をランダムに分解する。一方、後者はさまざまなオルガネラ（細胞小器官）やタンパク質、細胞内に侵入した細菌などを特異的に認識し分解する。たとえば、オルガネラにおいて、ミトコンドリアを分解する選択的オートファジーはマイトファジー、同様に、ペルオキシソームに対してはペキソファジーとよばれる。

これらの選択的オートファジーによるオルガネラの分解は細胞内の浄化、恒常性の維持に重要であると考えられている。では、どのように特定のオルガネラを認識するのであろうか？出芽酵母や哺乳類細胞を用いた研究により、その分子機構が近年明らかになりつつある。各オルガネラに分解の目印となる受容体タンパク質が存在し、これがオートファゴソーム膜上のタンパク質Atg8（哺乳類ではLC3）と結合する。その結果、標的となるオルガネラに沿う形でオートファゴソーム膜が形成され特異性が生じる<sup>1)</sup>。

オルガネラのなかで真核細胞を真核細胞たらしめるものは核である。核はオートファジーによって分解されるだろうか？2010年前後から、哺乳類細胞においてオートファゴソーム様構造内に核膜タンパク質であるラミンの変異体が囲い込まれていることや、小核（micronuclei）の分解にオートファジーが関与することが報告され始めた。小核は染色体の一部が核膜によって囲まれた構造であり、遺伝毒性をもつ化合物に暴露された際に生じることが知られている。出芽酵母においても、小胞体を含む核膜のオートファジーによる分解（Atg39依存性ヌクレオファジー）などが報告されており、この現象に関してはAtg39というタンパク質が核膜の分解の受容体として機能することが明らかとなっている<sup>2)</sup>。これらは核の成分がオートファジーにより分解されることから、ヌクレオファジーとよばれるようになった。

以上はいずれも核の一部を分解する過程である。それではヌクレオファジーによって核がまるごと分解されることはあるのだろうか？そもそも核は生命の根源といっても過言ではなく、また、ほとんどの真核細胞は単核であり、その分解は細胞死と同義である。しかし、ある細胞ではヌクレオファジーが関与した核全体の分解が起きていることがわかってきた。哺乳類における皮膚の上皮細胞（角化細胞：keratinocyte）は最終的にケラチンが凝固して脱核が起こり角質層を構成する。この脱核（核の消失）にヌクレオファジーが関与する可能性が示唆された<sup>3)</sup>。角化細胞の核の一部が削り取られるような形で変形し、その過程で核成分を含むオートファゴソームが観察されている。また、我が国の発酵・醸造産業に欠かすことのできない麹菌（*Aspergillus oryzae*）では、一つの核をまるごとオートファゴソームで囲い込み、液胞に輸送して分解する過程が顕微鏡下で観察されている<sup>4)</sup>。麹菌は一つの細胞に多くの核を有する多核細胞で構成されており、多数存在する核のうち一つの核が分解されても生育に影響しないと考えられる。さらに、麹菌のヌクレオファジーは窒素源枯渇や炭素源枯渇で誘導されることが明らかとなっている<sup>5)</sup>。このことは、麹菌は栄養源飢餓時の生存戦略としてヌクレオファジーにより核をもリサイクルし利用していることを示唆している。麹菌にとって極限条件での栄養豊富な核のヌクレオファジーはまさに「禁断の美食」なのかもしれない。しかし、数ある核の中からどのように特定の核を選別するのか、他のオルガネラとどのように区別するのかはわかっていない。

ヌクレオファジーの研究は始まったばかりである。最近になりいくつかの生物種や細胞で報告されてきているが、その形態は多様であり分子機構や生理的意義は謎が多い。今後さらなる研究により、疾患との関連の解明や産業応用への発展が期待される。

- 1) Gatica, D. *et al.*: *Nat. Cell. Biol.*, **20**, 233 (2018).
- 2) Mochida, K. *et al.*: *Nature*, **522**, 359 (2015).
- 3) Akinduro, O. *et al.*: *J. Invest. Dermatol.*, **136**, 1460 (2016).
- 4) Shoji, J. Y. *et al.*: *PLoS One*, **5**, e15650 (2010).
- 5) Kikuma, T. *et al.*: *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **63**, 139 (2017).