


■本資料のご利用にあたって(詳細は「利用条件」をご覧ください)

本資料には、著作権の制限に応じて次のようなマークを付しています。
本資料をご利用する際には、その定めるところに従ってください。

***** : 著作権が第三者に帰属する著作物であり、利用にあたっては、この第三者より直接承諾を得る必要があります。

CC : 著作権が第三者に帰属する第三者の著作物であるが、クリエイティブ・コモンズのライセンスのもとで利用できます。

 : パブリックドメインであり、著作権の制限なく利用できます。

なし : 上記のマークが付されていない場合は、著作権が東京大学及び東京大学の教員等に帰属します。無償で、非営利かつ教育的な目的に限って、次の形で利用することを許諾します。

- I 複製及び複製物の頒布、譲渡、貸与
- II 上映
- III インターネット配信等の公衆送信
- IV 翻訳、編集、その他の変更
- V 本資料をもとに作成された二次的著作物についての I からIV

ご利用にあたっては、次のどちらかのクレジットを明記してください。

東京大学 Today OCW 学術俯瞰講義
Copyright 2013, 水島昇

The University of Tokyo / Today OCW The Global Focus on Knowledge Lecture Series
Copyright 2013, Noboru Mizushima

「入れ替わっている私たちの体」

水島昇

(東京大学・医学系研究科・分子生物学分野)

細胞自体の入れ替わり

細胞の内部の入れ替わり

ユビキチン・プロテアソーム系

オートファジー

細胞自体の入れ替わり

細胞の内部の入れ替わり

ユビキチン・プロテアソーム系

オートファジー

60兆個の細胞

1日2%の細胞が死に、新たに生まる



赤血球

120日

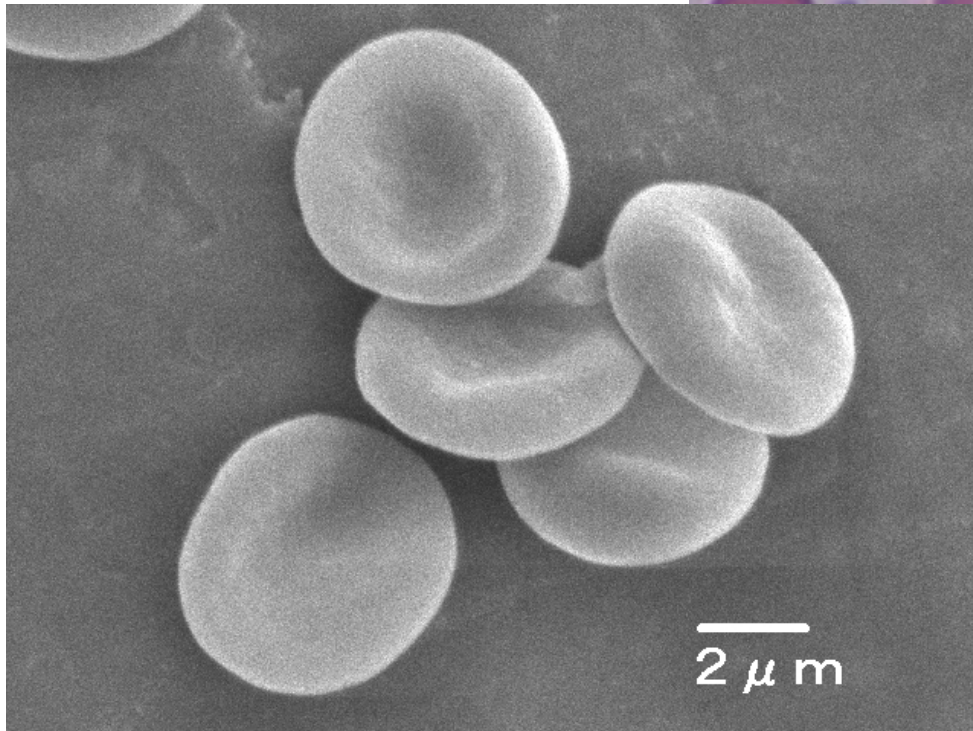
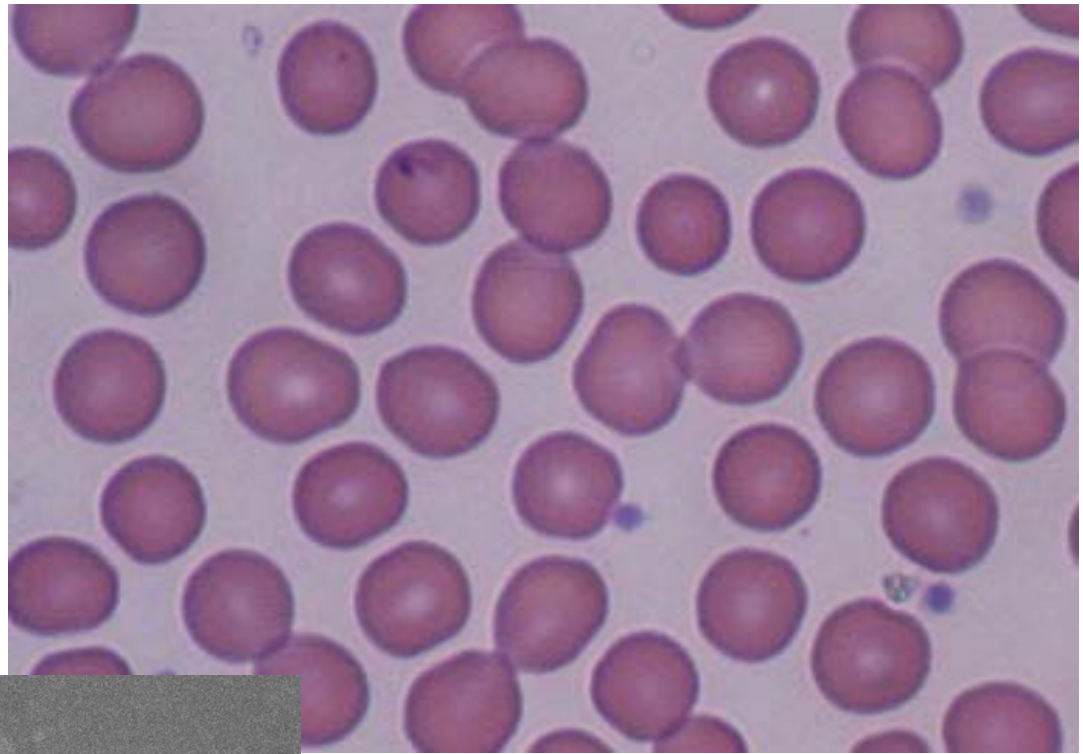


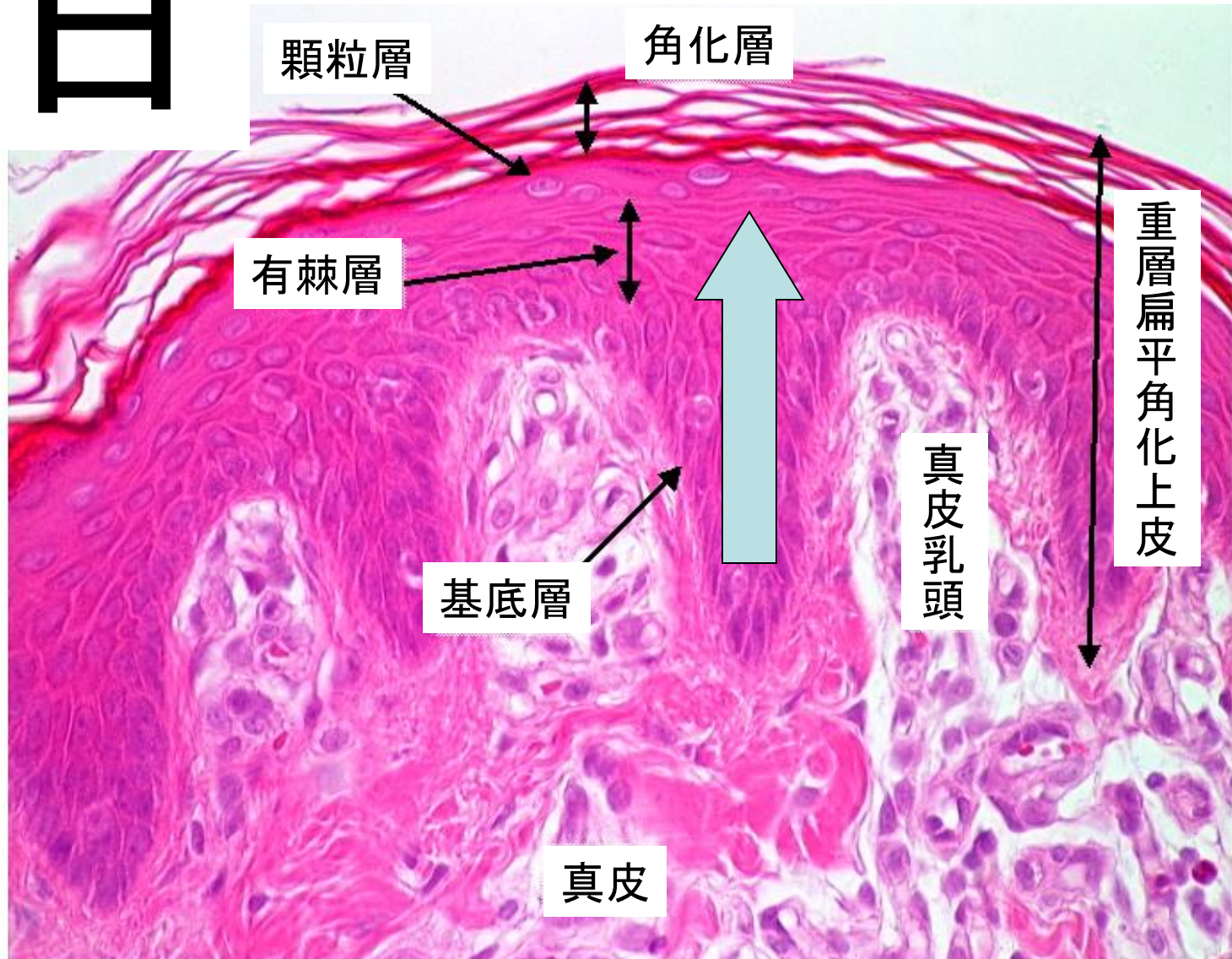
Image by Bobjgalindo, from Wikimedia Commons
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Reactive_lymph.JPG?uselang=ja
CC BY-SA 3.0

*

静岡県総合教育センター
あすなる学習室
「電子顕微鏡で見るミクロの世界」より
<http://gakusyu.shizuoka-c.ed.jp/science/DENKEN/index.html>

皮膚(表皮)

30日



5日

腸の粘膜

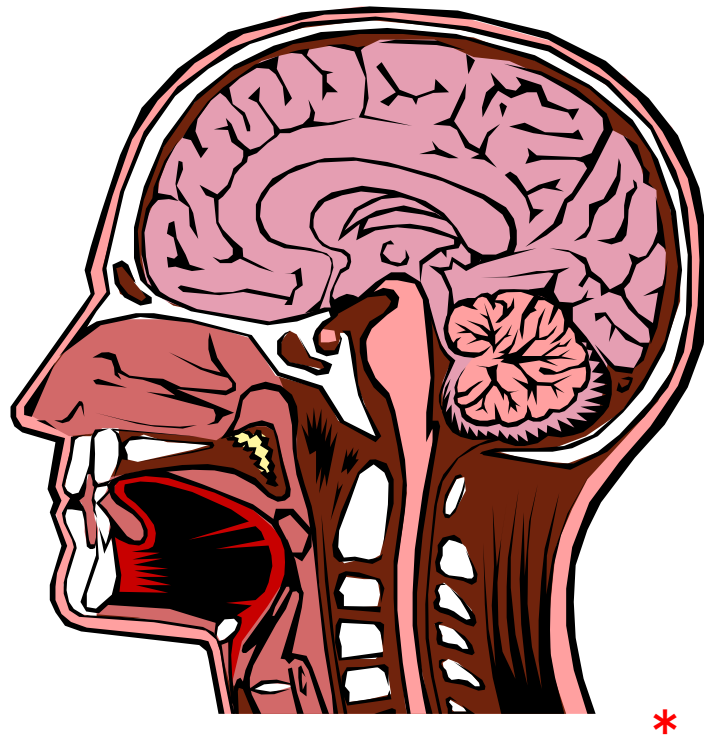
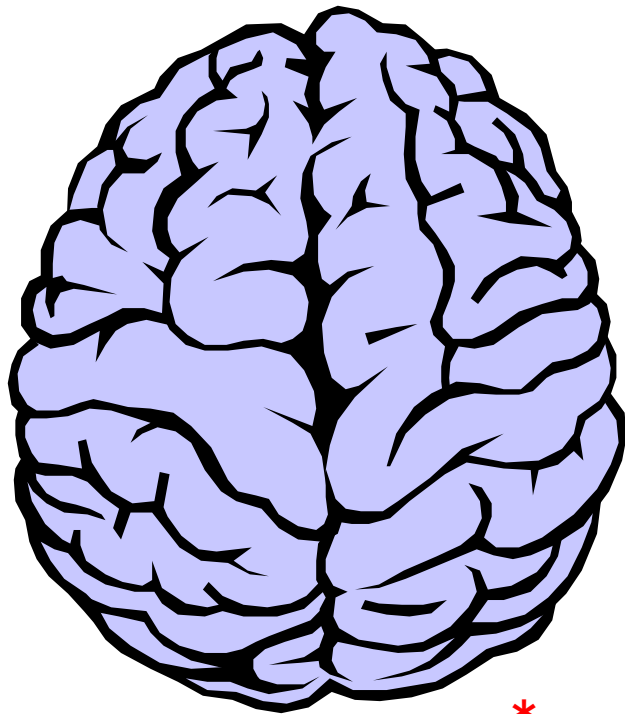


著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像は削除しました。

「腸の粘膜の写真」

ほぼ一生

神経細胞

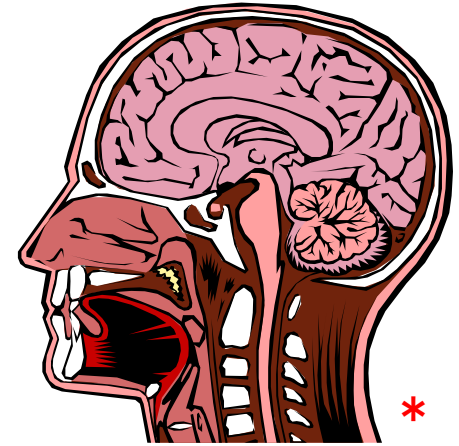
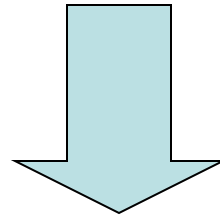


細胞の寿命

- 白血球 3-5日
- 粘膜細胞 3-5日
- 血小板 10-14日
- 皮膚 1ヶ月
- 赤血球 4ヶ月
- 肝 1年半
- 骨 2-10年*
- 脳(神経) 一生

骨カルシウムは1年間で18%が入れ替わる

脳細胞はただ古くなるだけか？



細胞の中身は入れ替わっている！

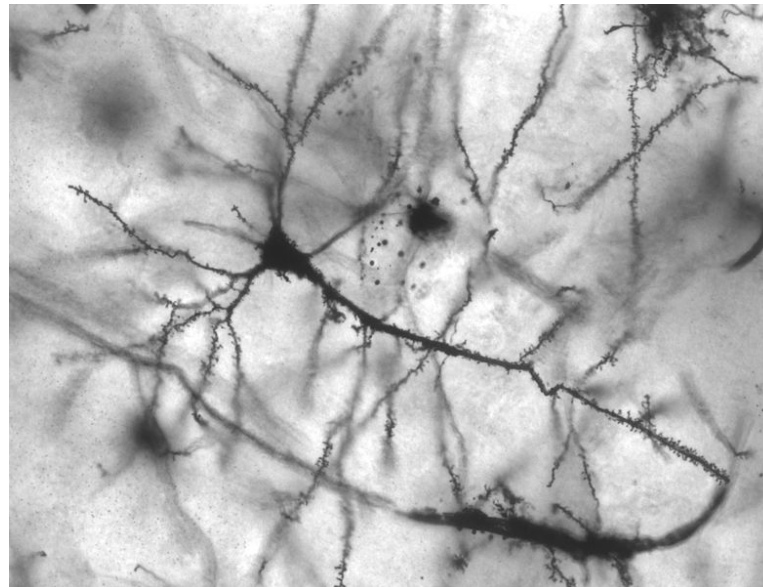
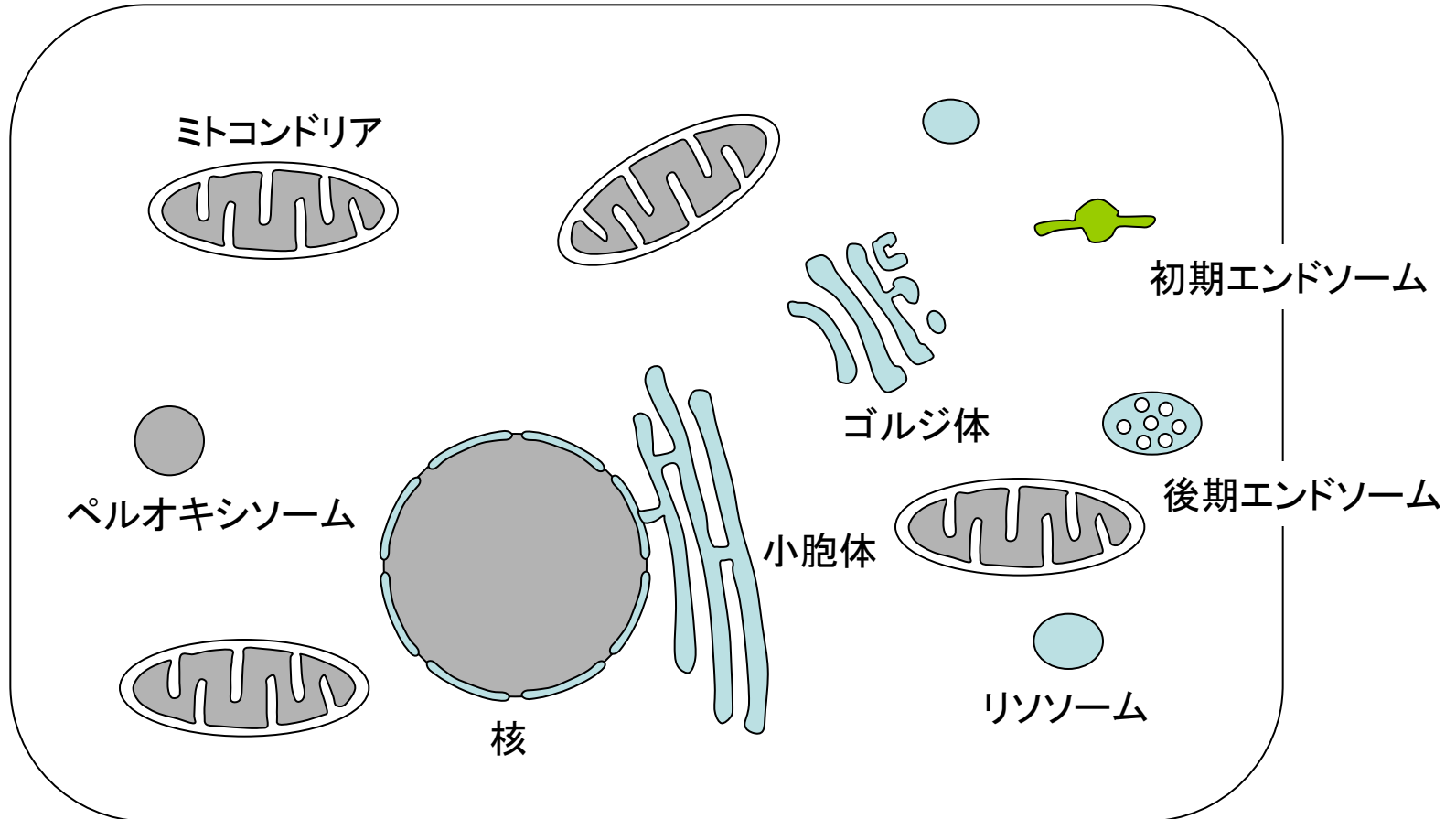
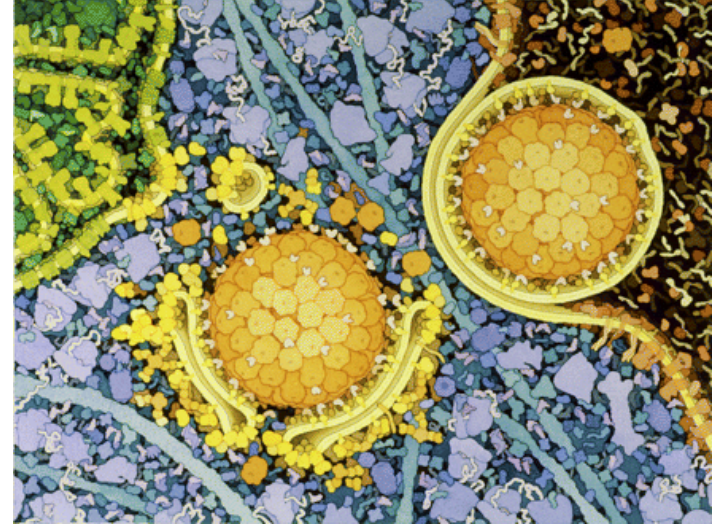


Image by MethoxyRoxy, from Wikimedia Commons
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pyramidal_hippocampal_neuron_40x.jpg?uselang=ja
CC BY-SA 2.5

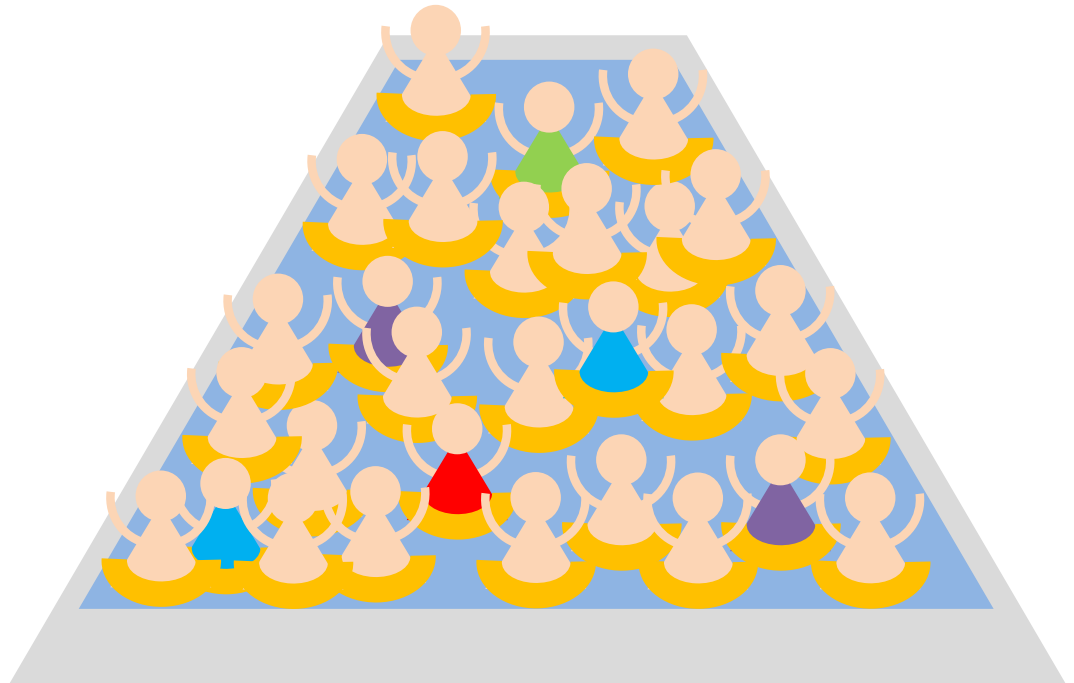
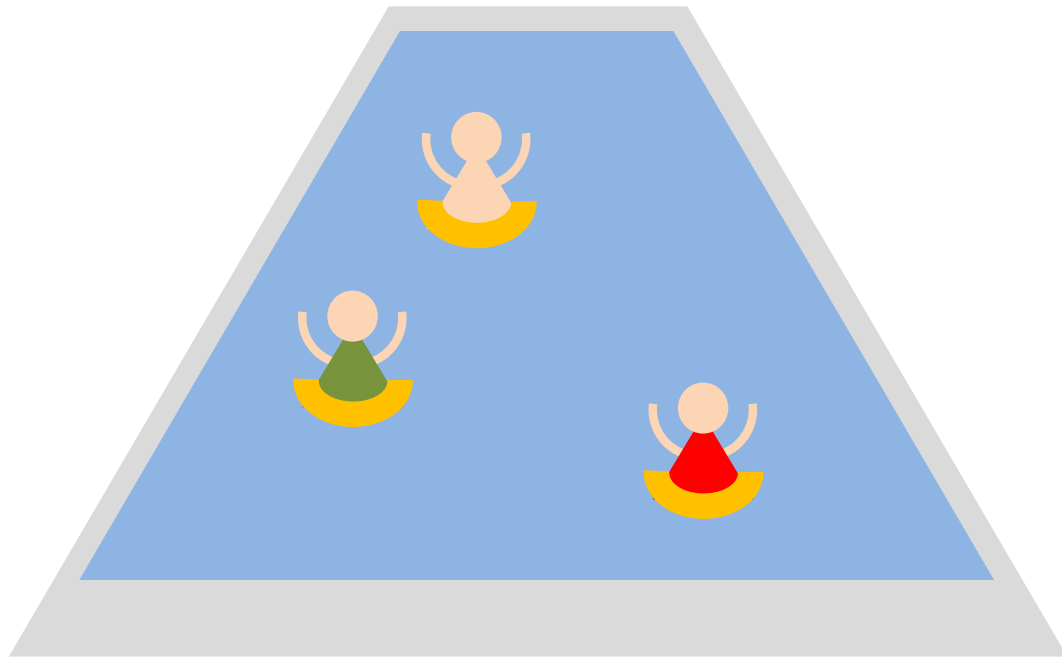
細胞の中のイメージ スカスカ？





Journal of Cell Biology, vol.175 (no.6), 2006, cover
<http://jcb.rupress.org/content/175/6.cover-expansion>
Original painting by David S. Goodsell, based on the scientific
design of Daniel J. Klionsky.

CC BY-NC-SA 3.0



体

細胞

小器官
タンパク質

Journal of Cell Biology, vol.175 (no.6), 2006, cover
<http://jcb.rupress.org/content/175/6.cover-expansion>
artwork painting by David S. Goodsell, based on the scientific
work of Daniel J. Klionsky.

CC-BY-NC-SA 3.0

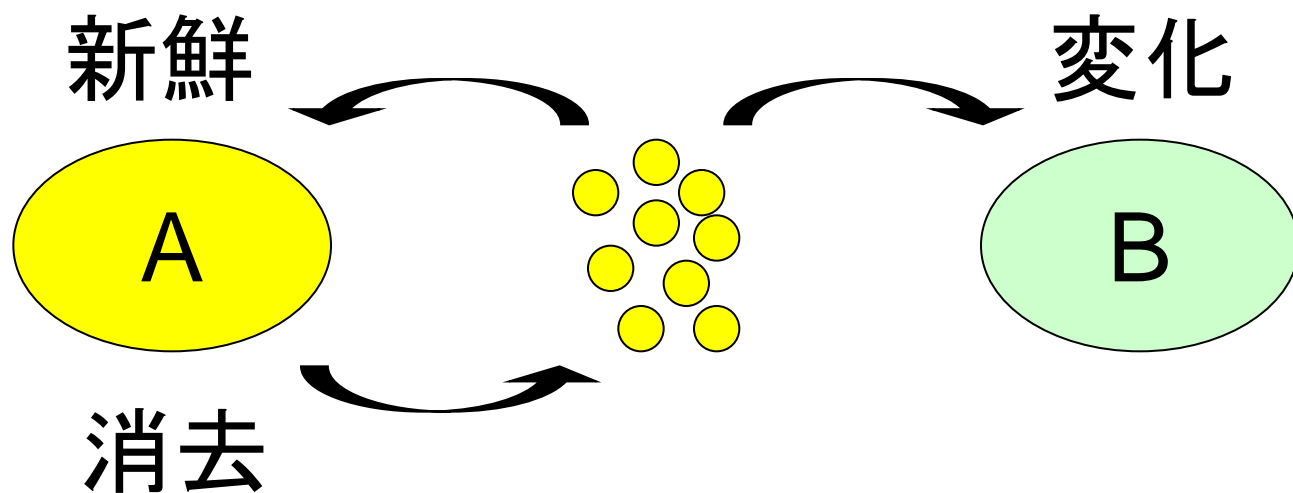
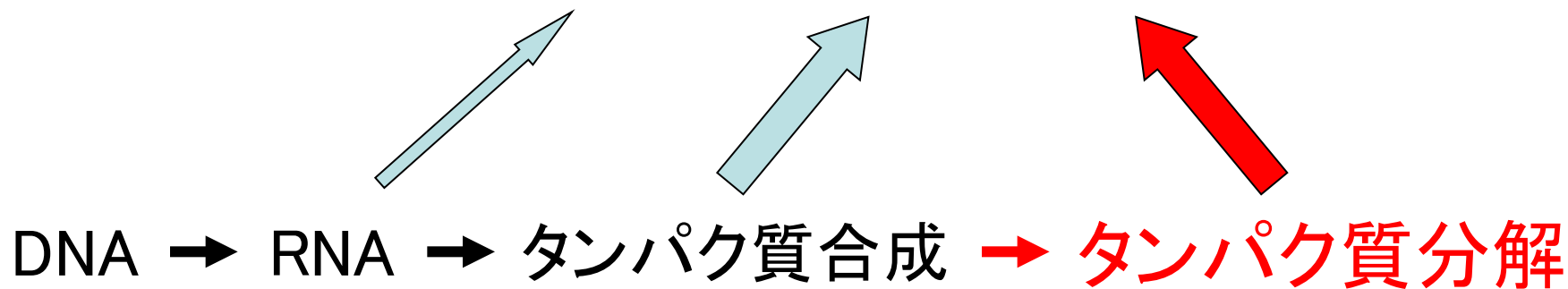
細胞自体の入れ替わり

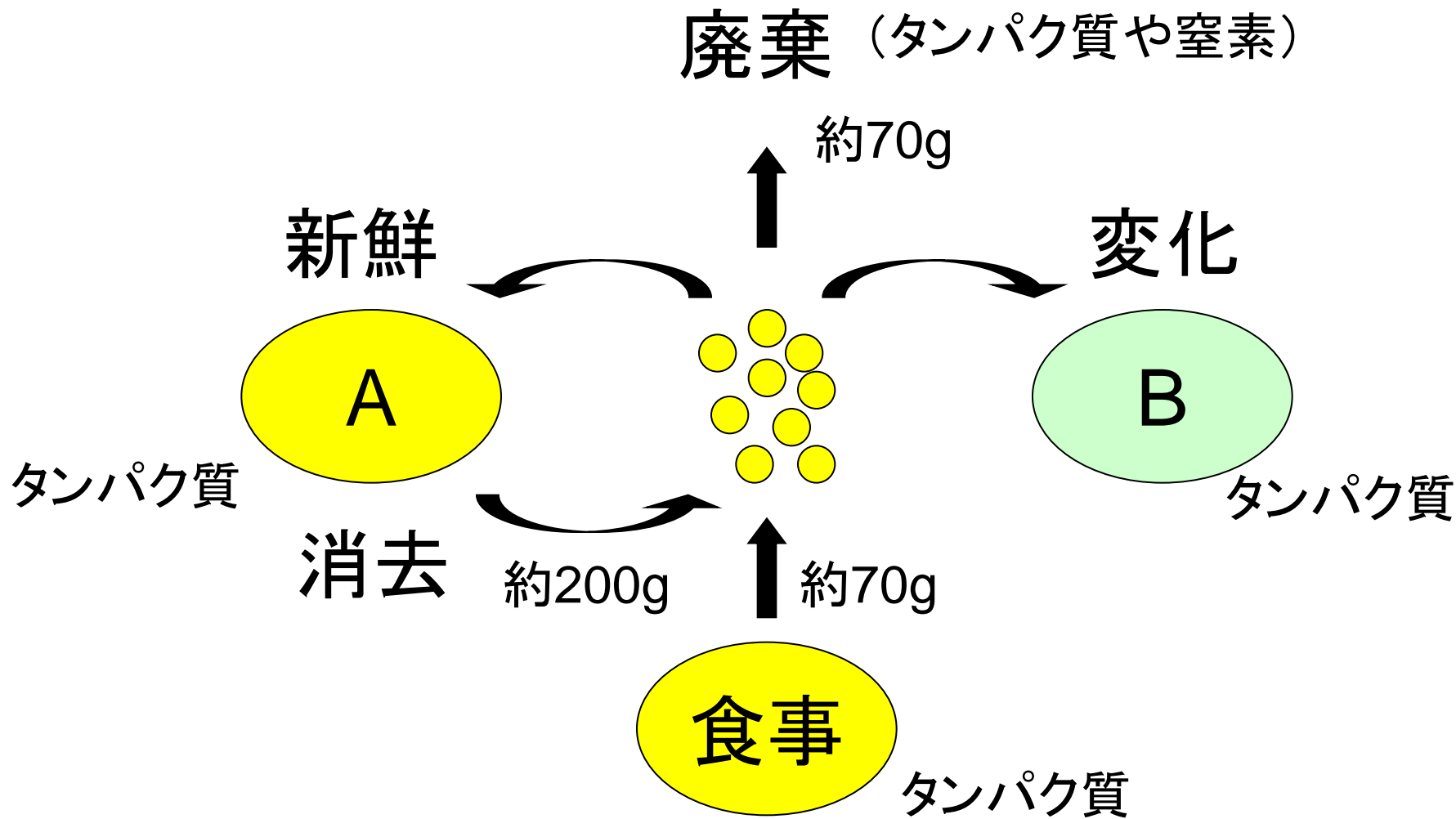
細胞の内部の入れ替わり

ユビキチン・プロテアソーム系
オートファジー

タンパク質分解による細胞・個体機能の制御

細胞・個体機能の制御





細胞自体の入れ替わり

細胞の内部の入れ替わり

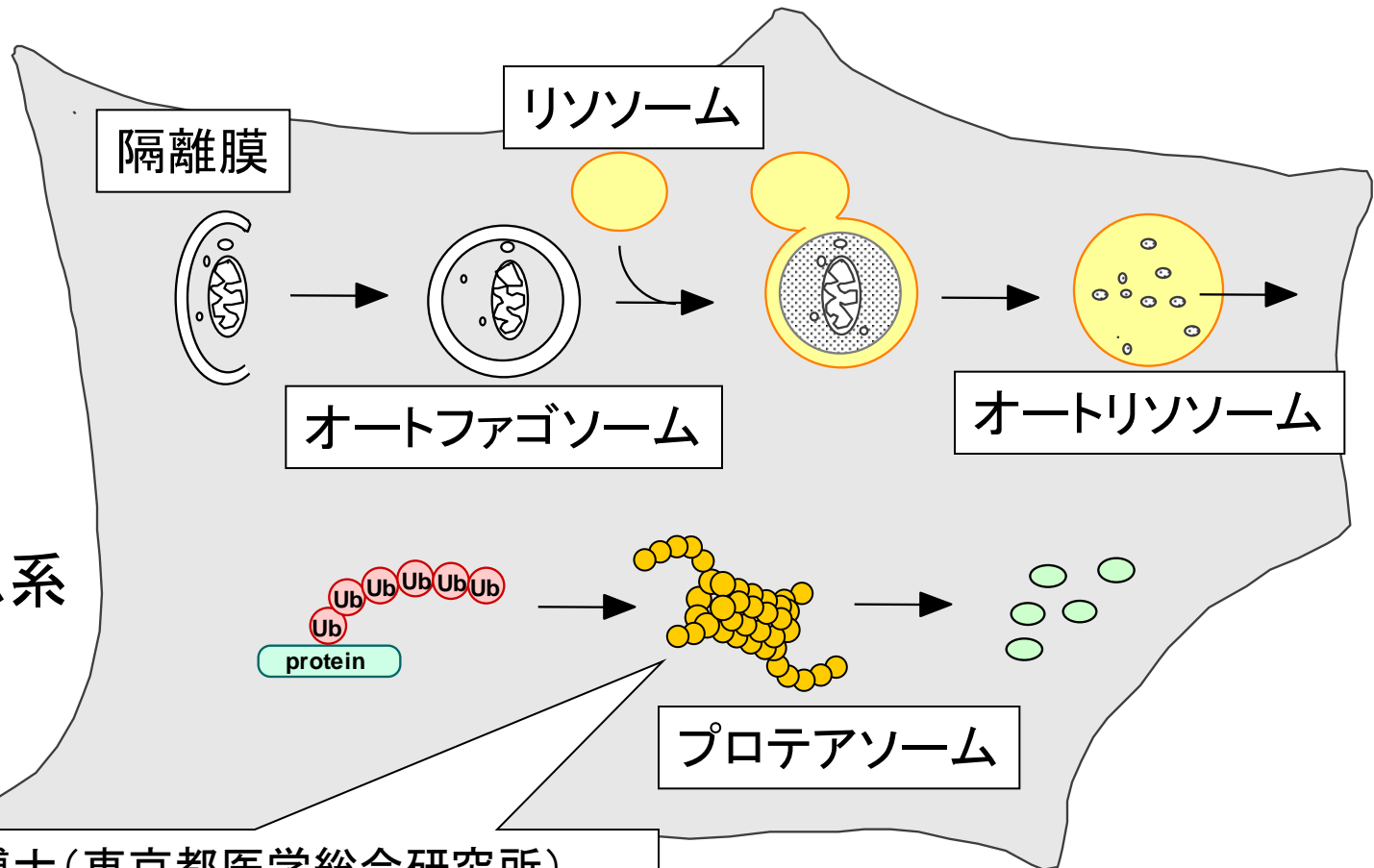
ユビキチン・プロテアソーム系

オートファジー

細胞内でのタンパク質分解のしくみ

オートファジー
(自食作用)
主に非選択的

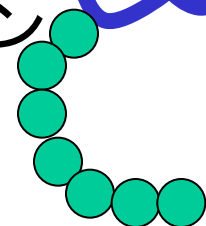
ユビキチン・
プロテアソーム系
選択的



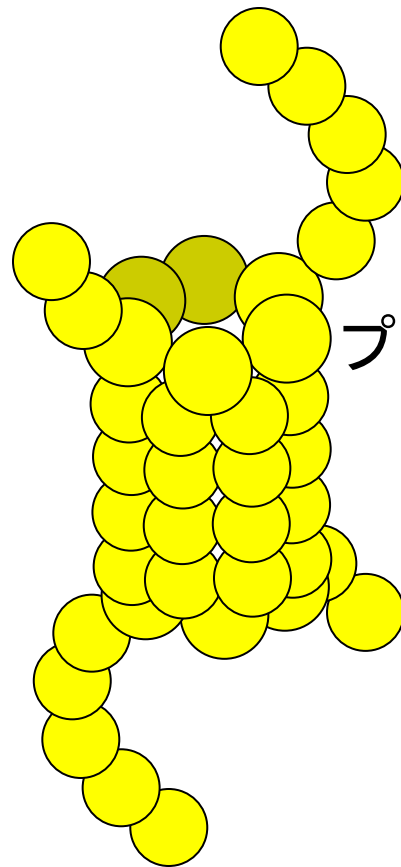
田中啓二博士(東京都医学総合研究所)
発見!

このタンパク質を
分解したい！

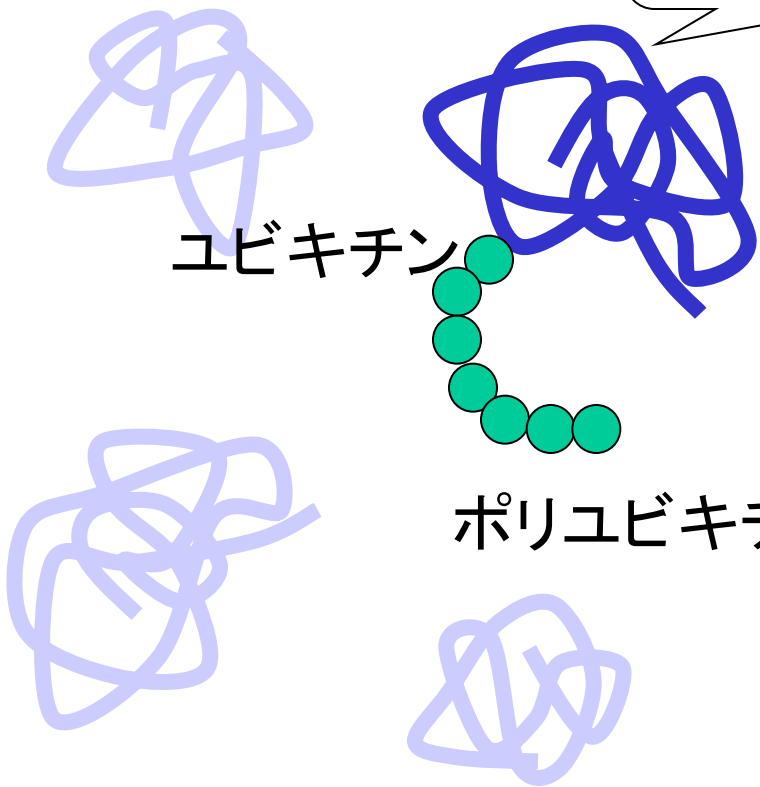
ユビキチン



ポリユビキチン鎖



プロテアソーム



A. Ciechanover
2004年
ノーベル化学賞
ユビキチンの発見

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像は削除しました。

Photo: Aaron Ciechanover receiving his Nobel Prize from His Majesty the King Carl XVI Gustaf of Sweden at the Stockholm Concert Hall, December 10, 2004.

Copyright © The Nobel Foundation 2004

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/ciechanover-photo.html

細胞自体の入れ替わり

細胞の内部の入れ替わり

ユビキチン・プロテアソーム系

オートファジー

細胞内でのタンパク質分解のしくみ

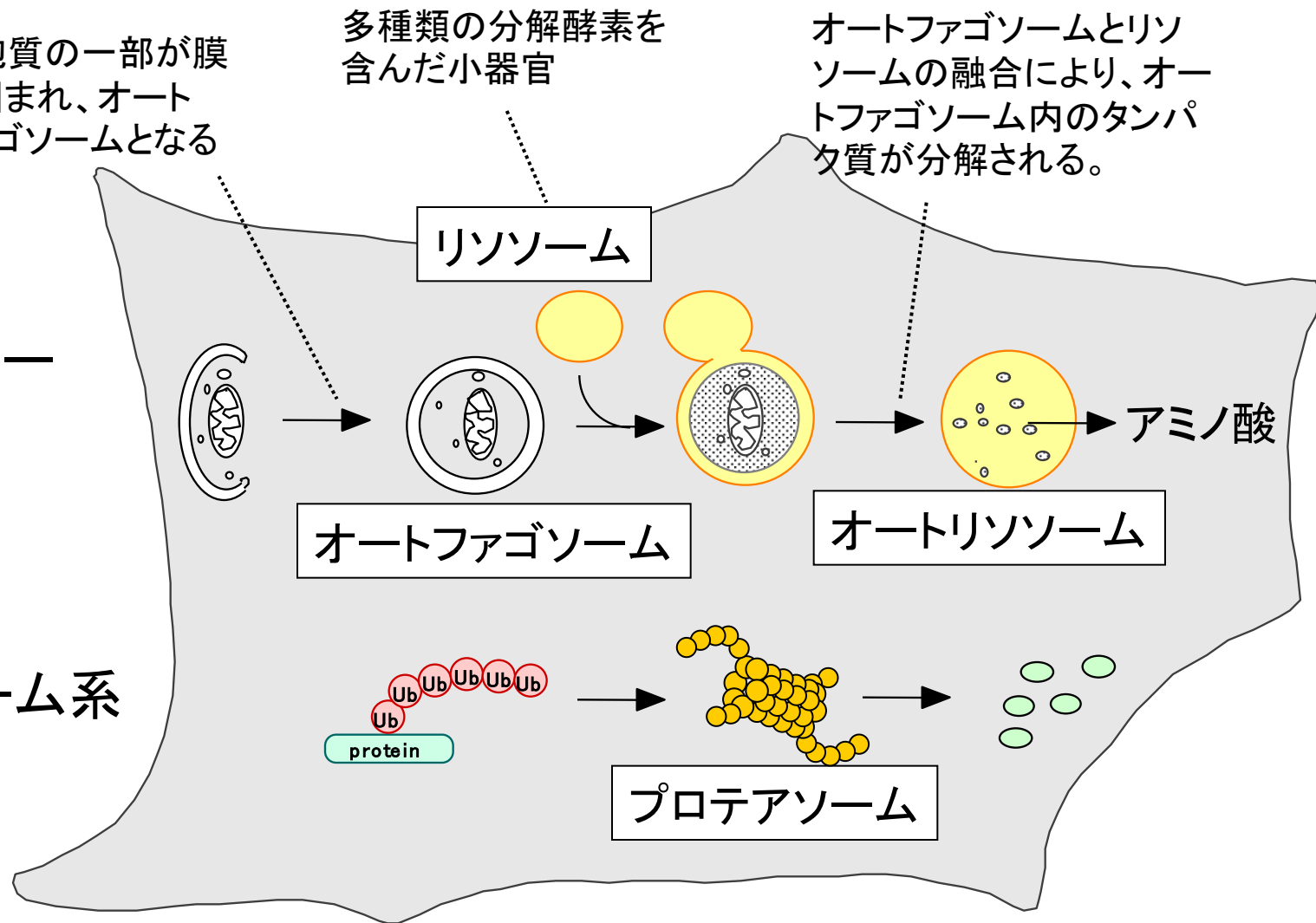
細胞質の一部が膜で囲まれ、オートファゴソームとなる

多種類の分解酵素を含んだ小器官

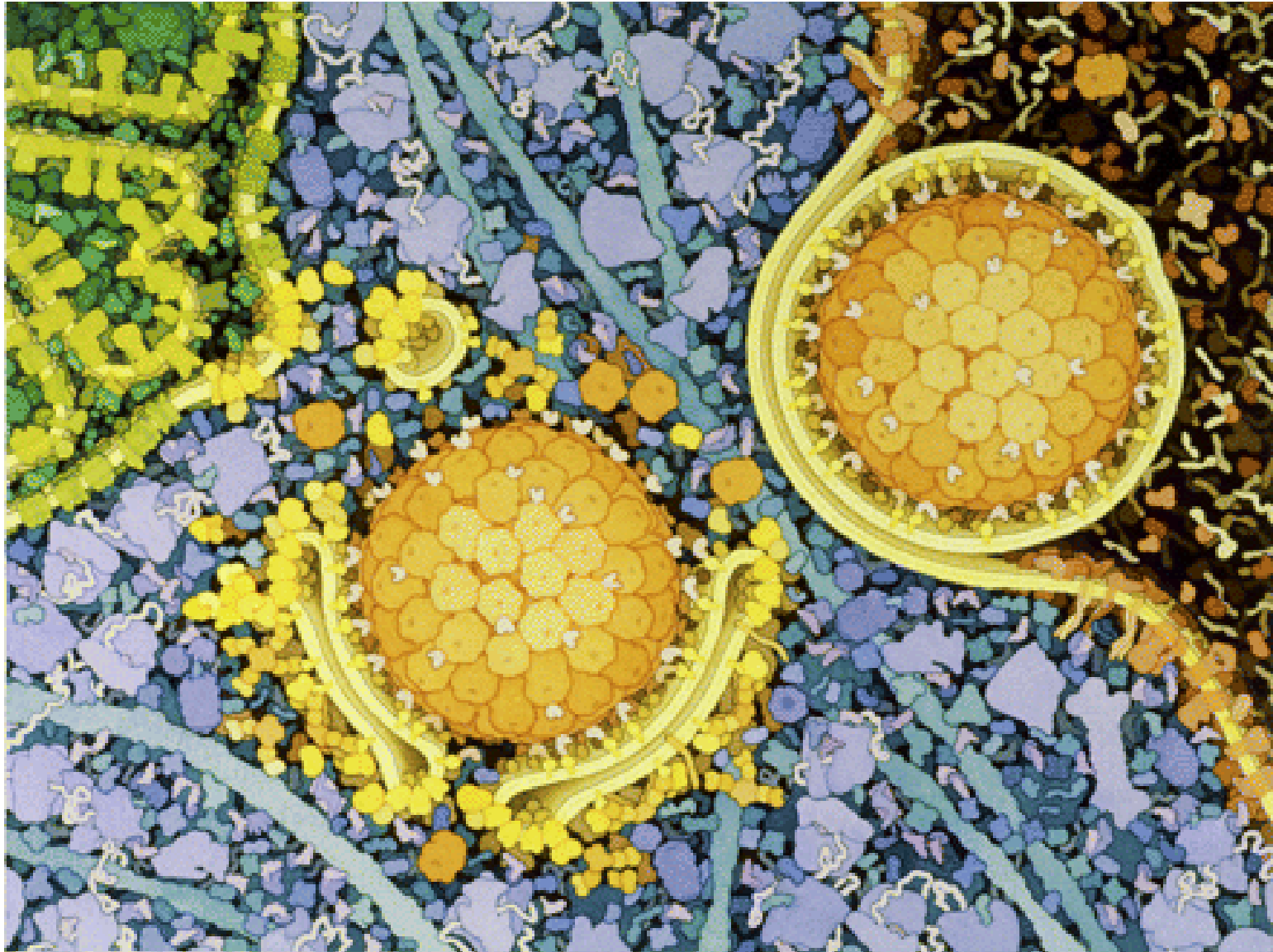
オートファゴソームとリソソームの融合により、オートファゴソーム内のタンパク質が分解される。

オートファジー
(自食作用)
非選択的

ユビキチン・
プロテアソーム系
選択的



細胞の中はタンパク質だらけ



Journal of Cell Biology, vol.175 (no.6), 2006, cover

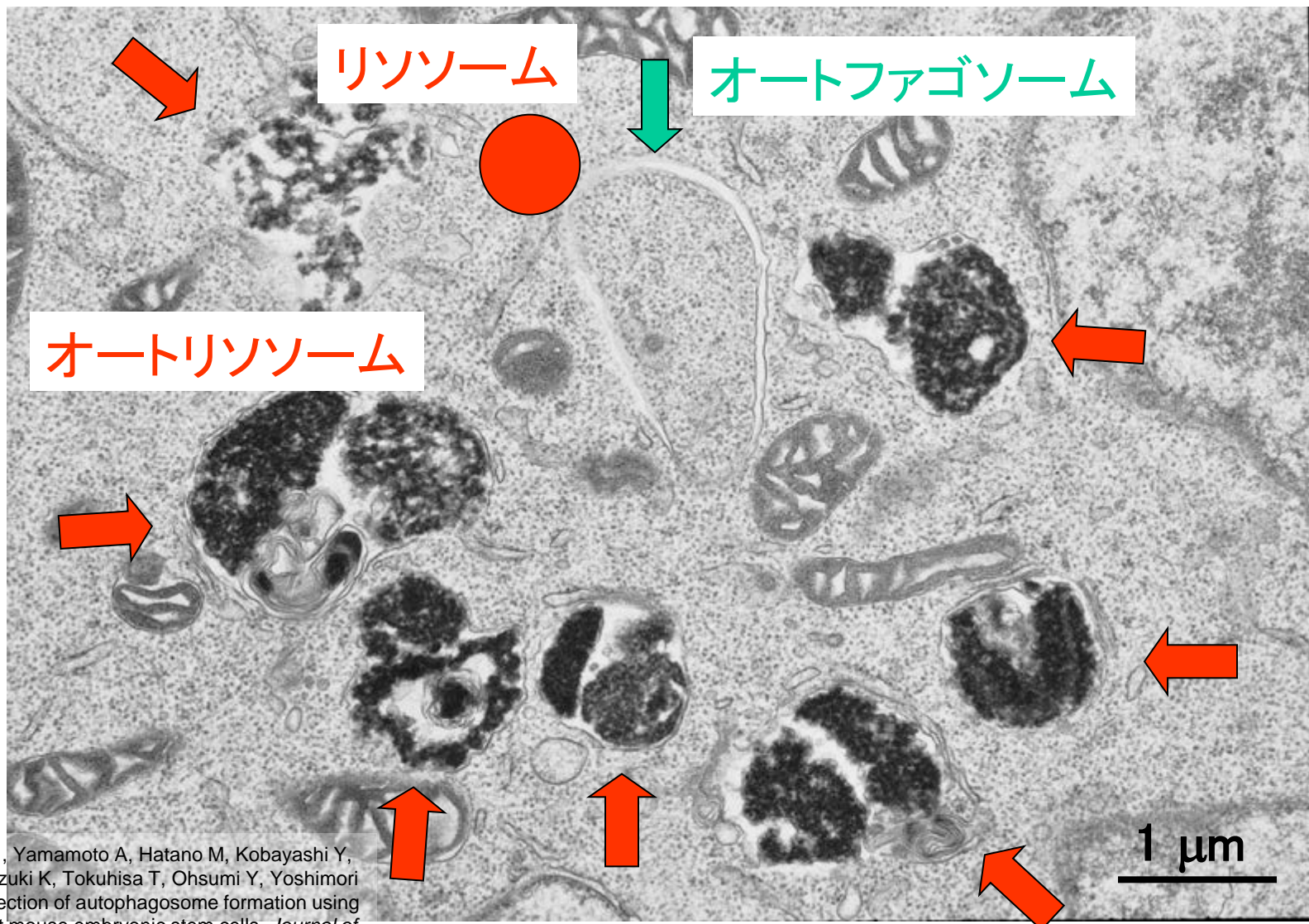
<http://jcb.rupress.org/content/175/6.cover-expansion>

Original painting by David S. Goodsell, based on the scientific design of Daniel J. Klionsky.

CC BY-NC-SA 3.0

オートファジー

栄養飢餓2時間後の培養細胞(マウス胚性幹細胞)



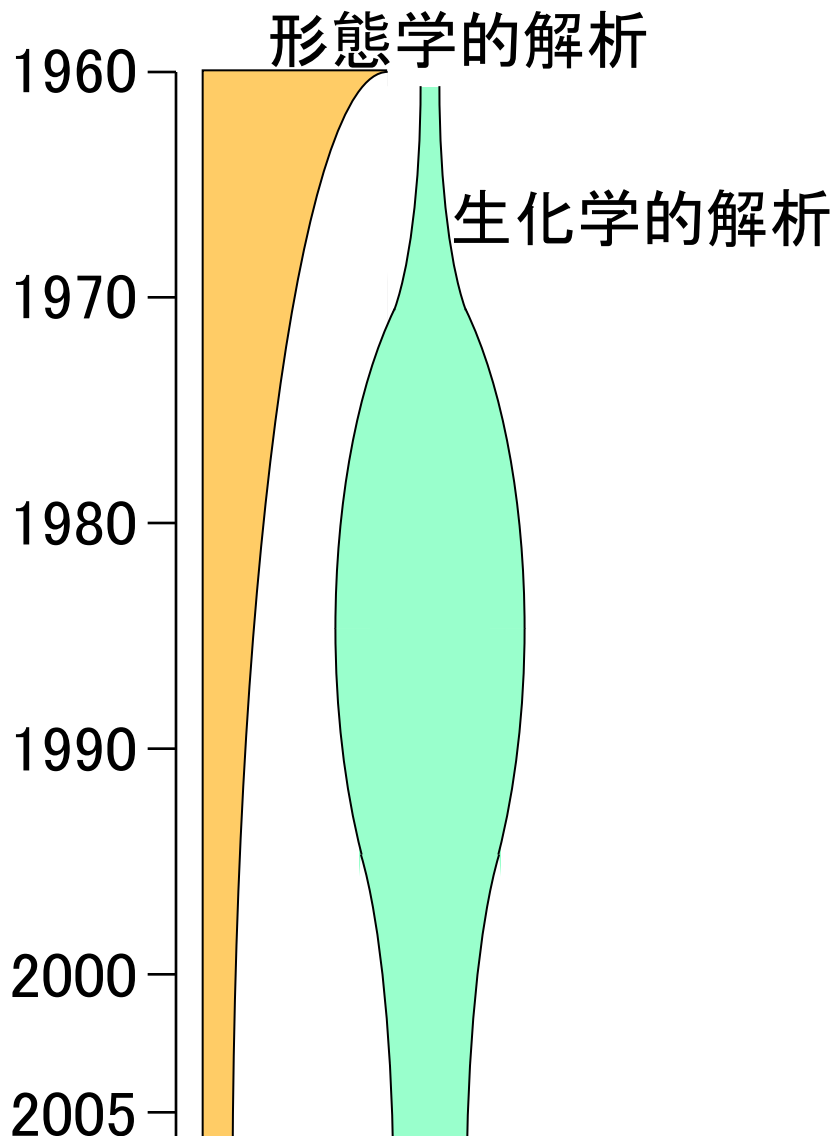
Mizushima N1, Yamamoto A, Hatano M, Kobayashi Y, Kabeya Y, Suzuki K, Tokuhsa T, Ohsumi Y, Yoshimori T. (2001) Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *Journal of Cell Biology* 152(4):657-668, Figure 2(A).
<http://jcb.rupress.org/content/152/4/657.full>
CC BY-NC-SA 3.0

山本章嗣教授(長浜バイオ大学)との共同研究

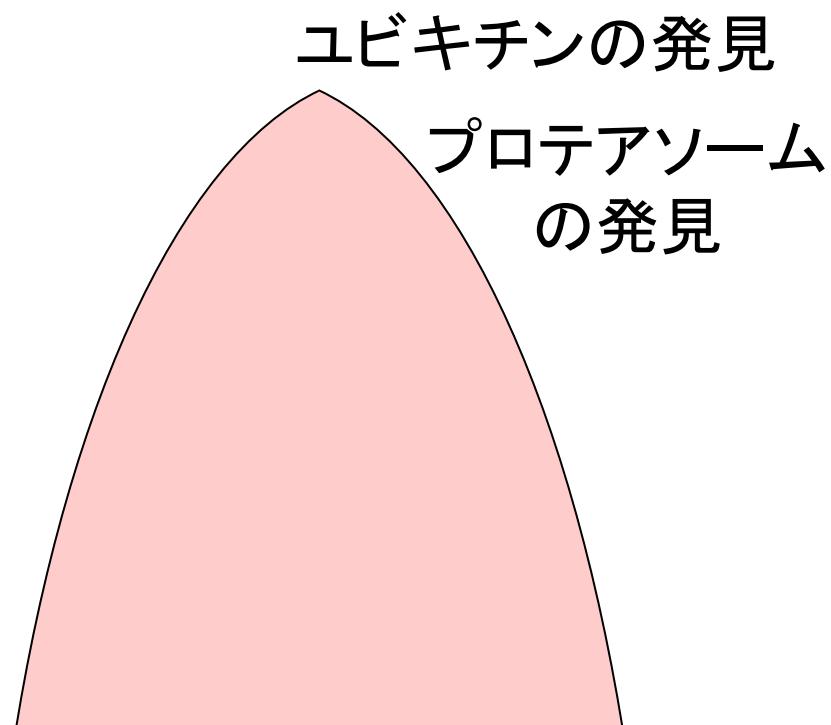
マウス胚性線維芽細胞(2時間アミノ酸・血清飢餓後)



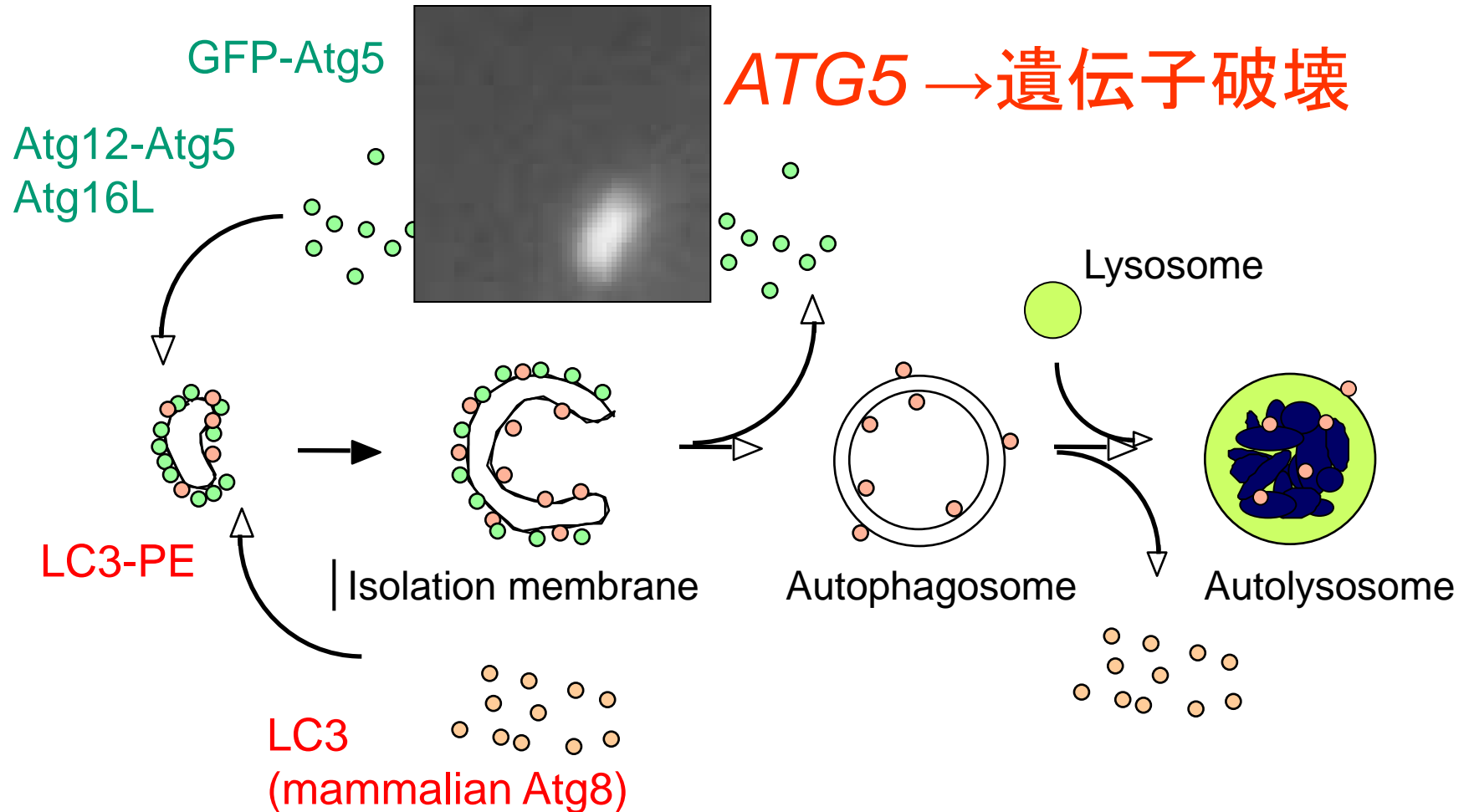
オートファジー研究



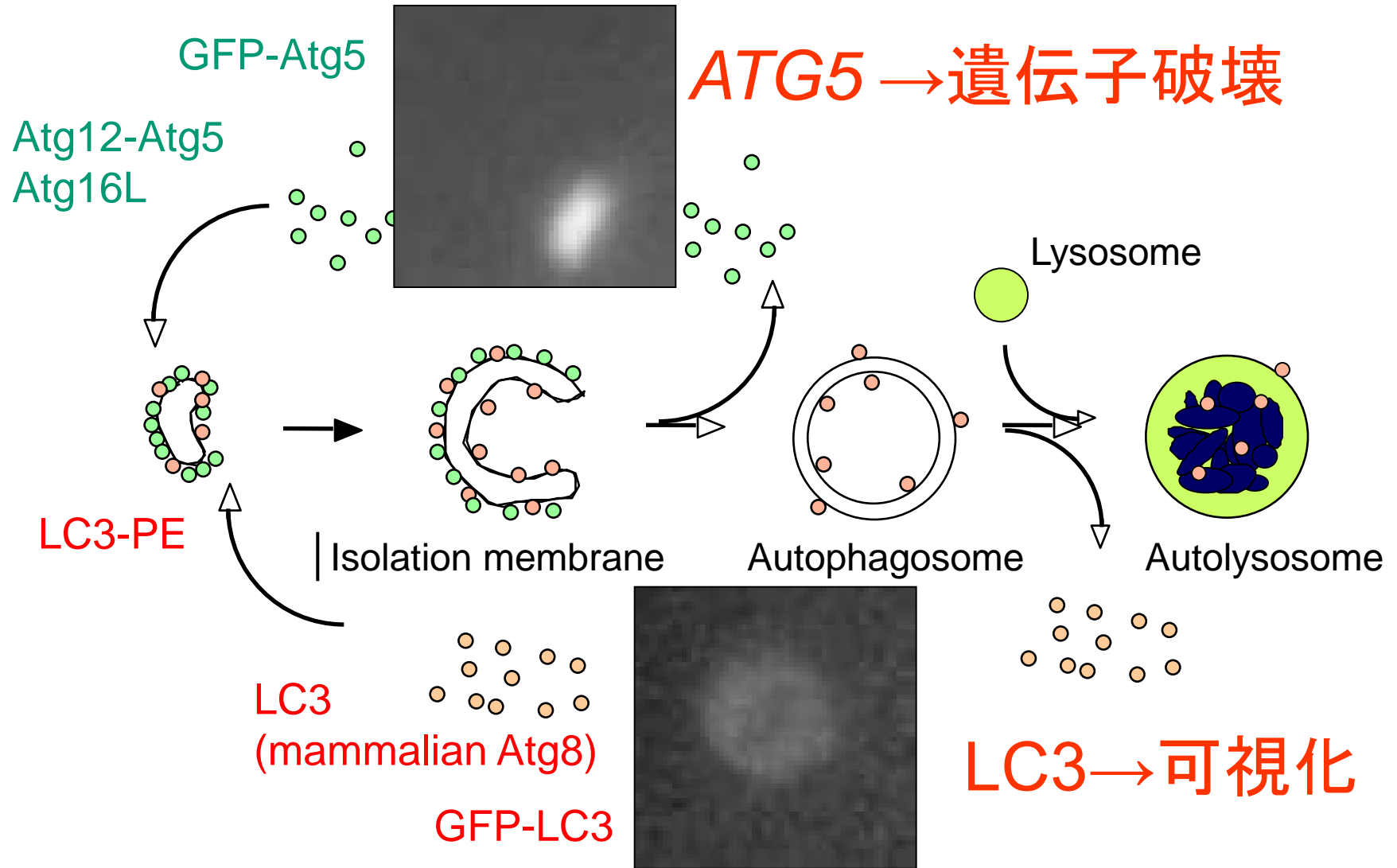
ユビキチン研究



オートファジー関連分子の局在



オートファジー関連分子の局在



オートファジーの観察

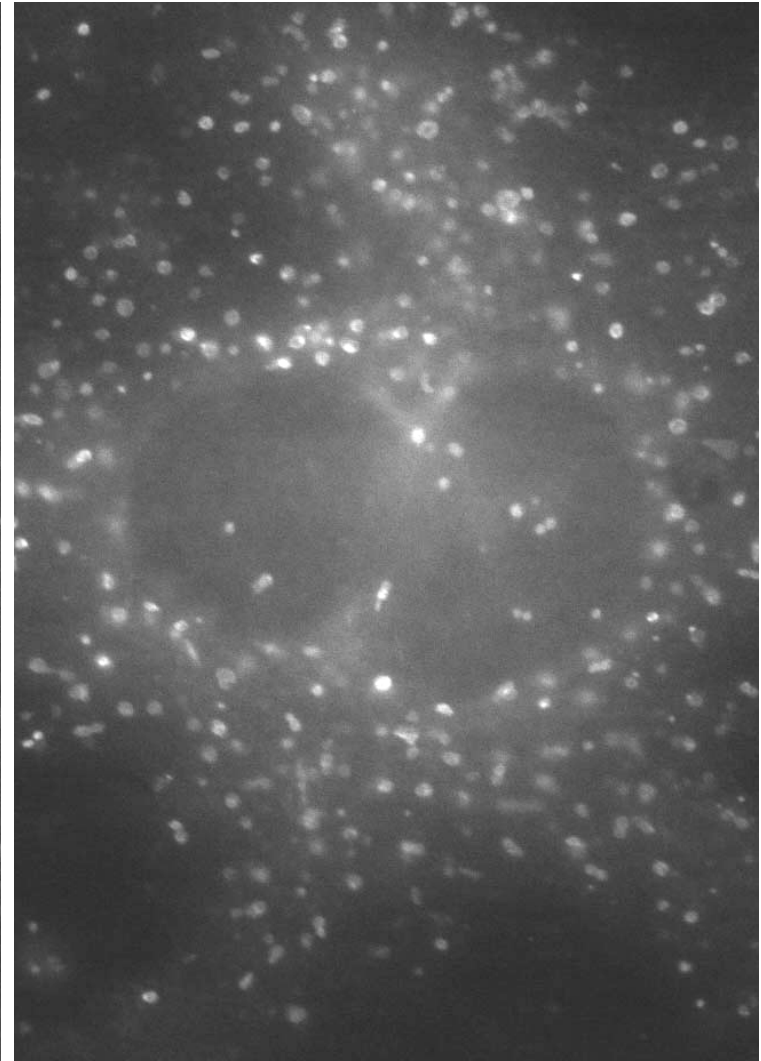
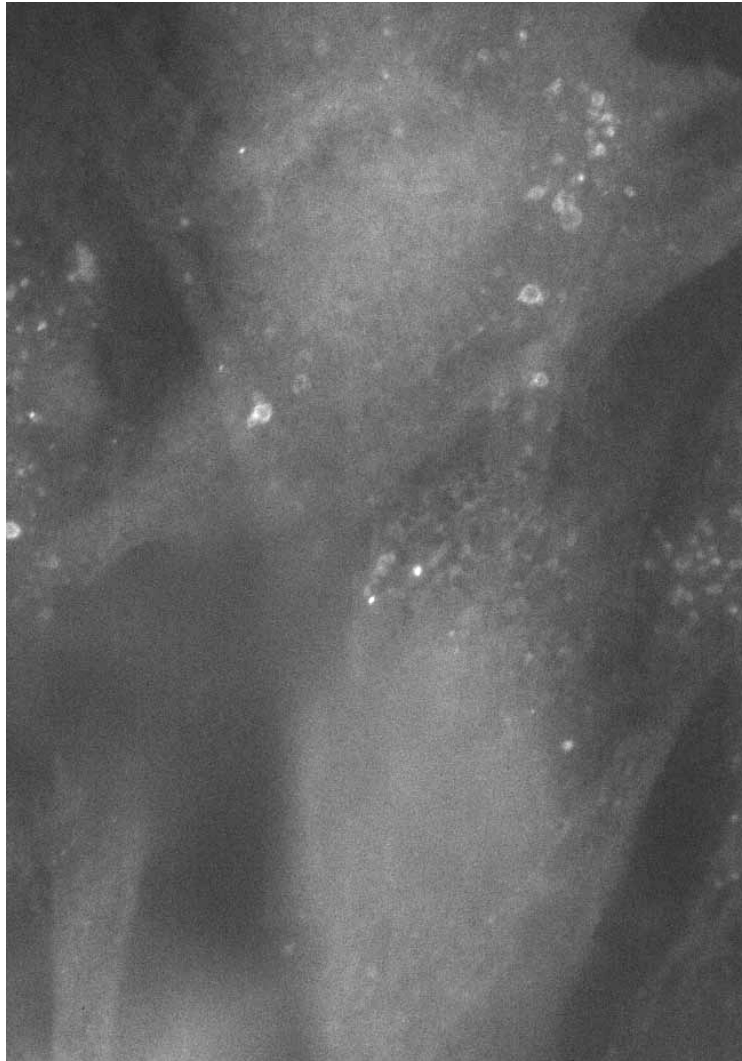
オートファゴソームマーカー(GFP-LC3)を用いた

オートファジーの可視化

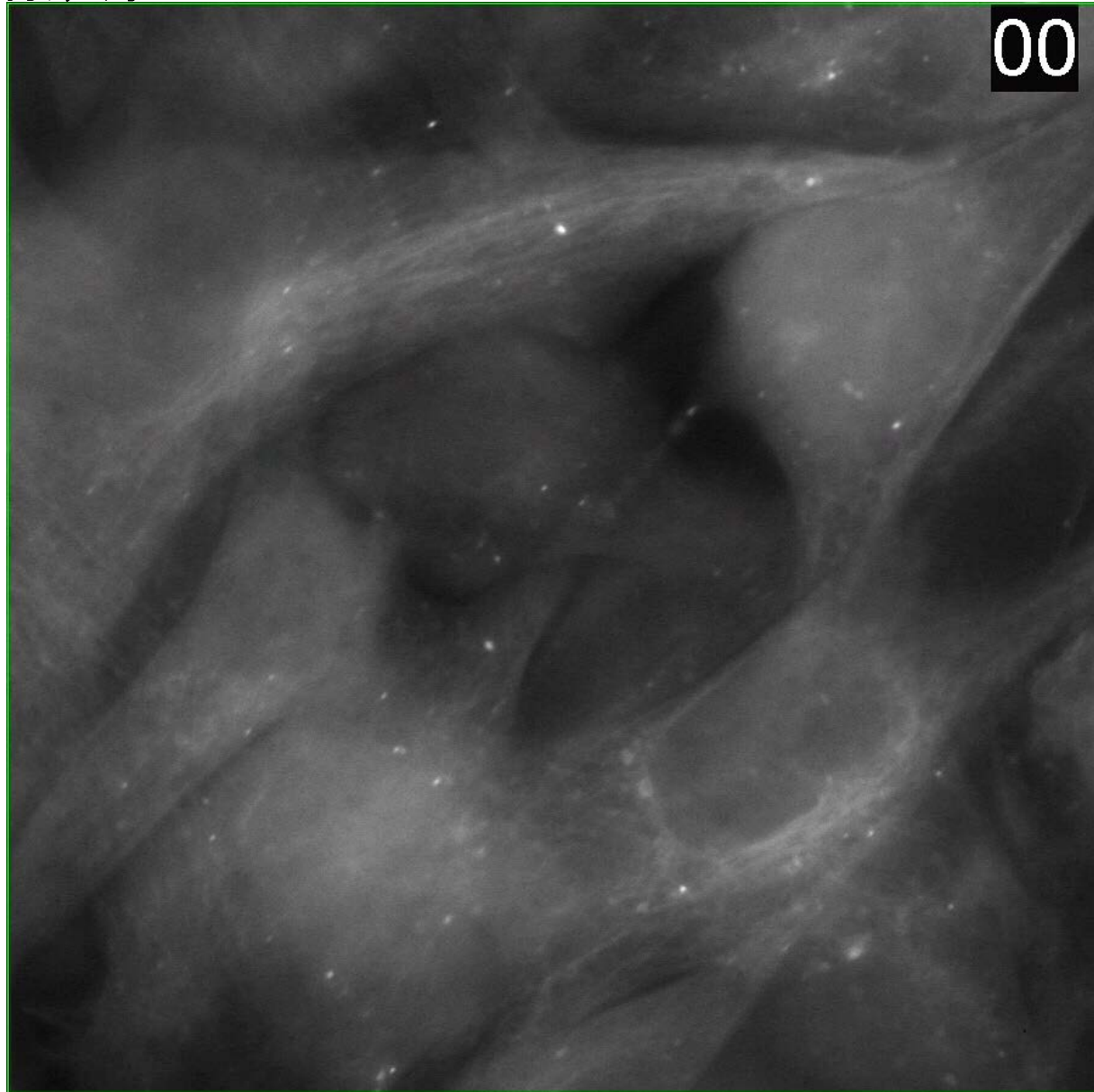
マウス線維芽細胞(アミノ酸血清除去)

(-)

2 h

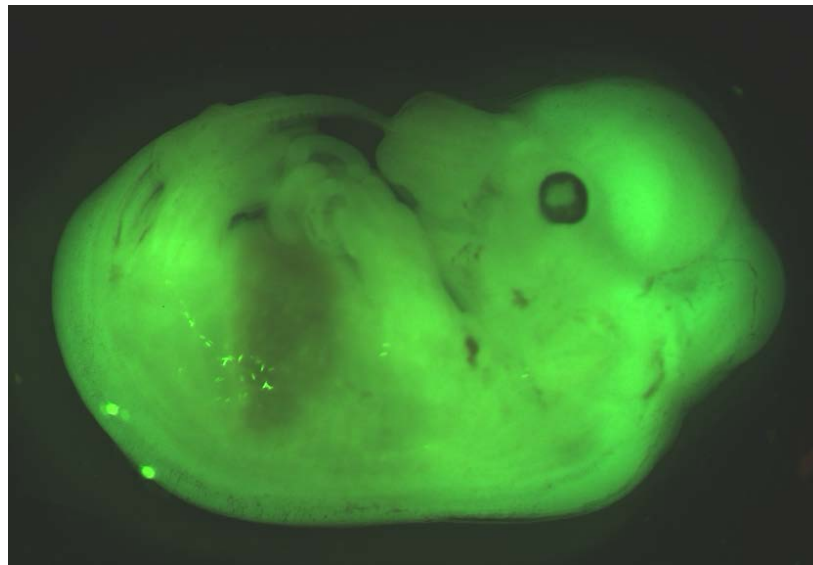
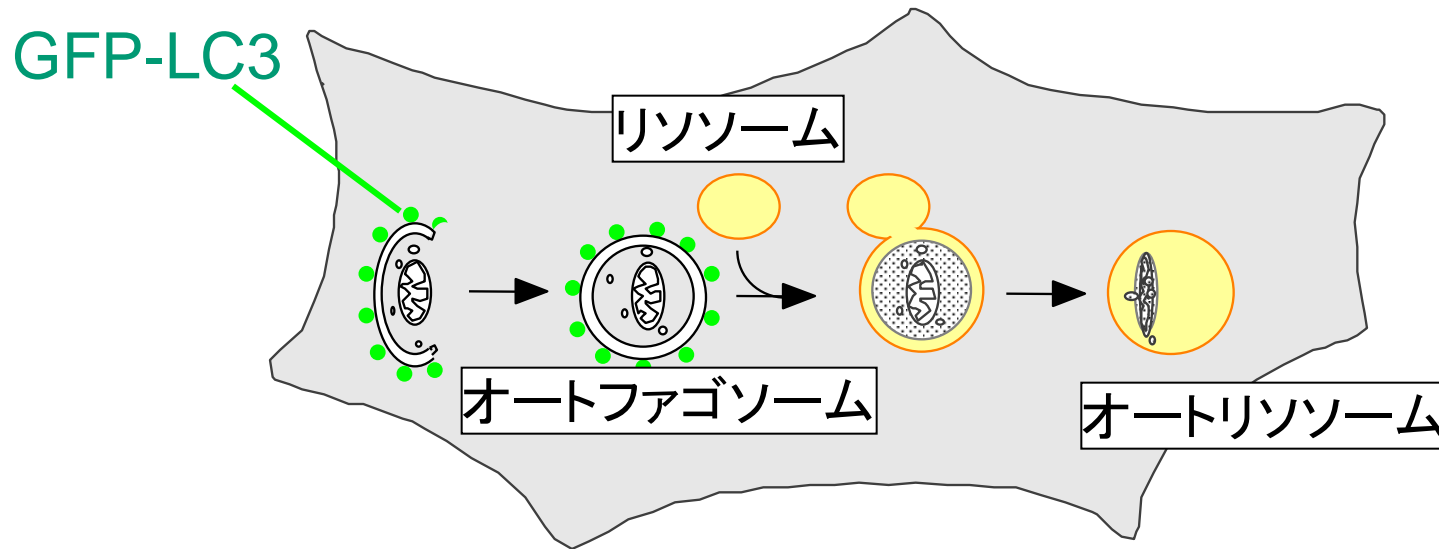


GFP-LC3発現線維芽細胞
アミノ酸・血清飢餓



00 min

オートファゴソームが光るマウスの作製



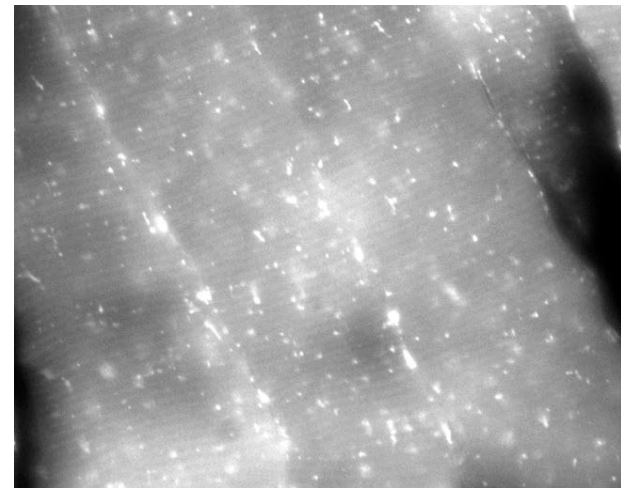
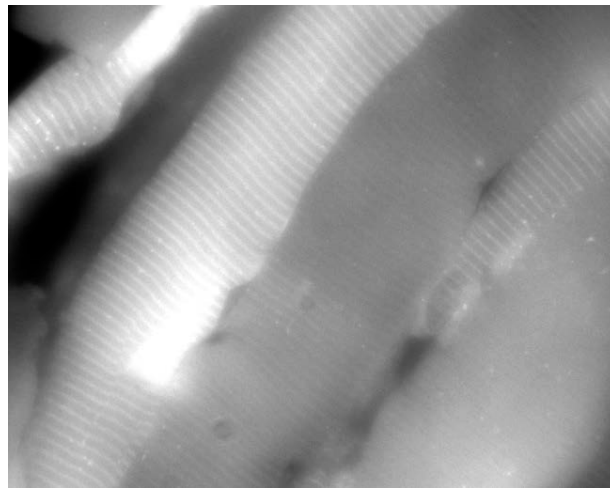
お腹が空くとオートファジーがおこる

自由摂取

絶食24時間



骨格筋



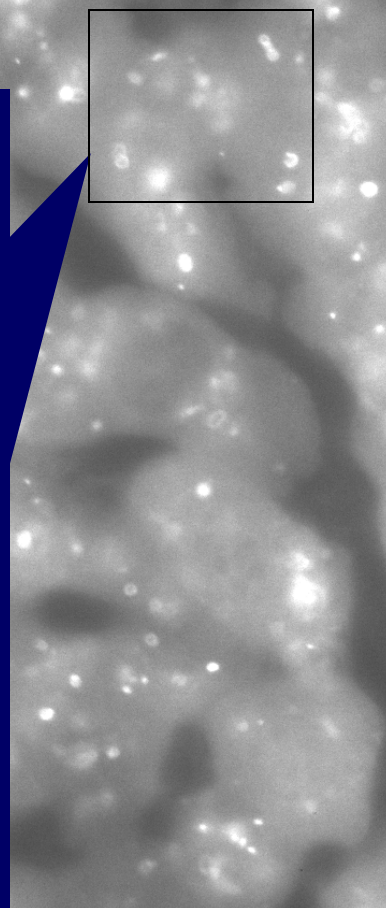
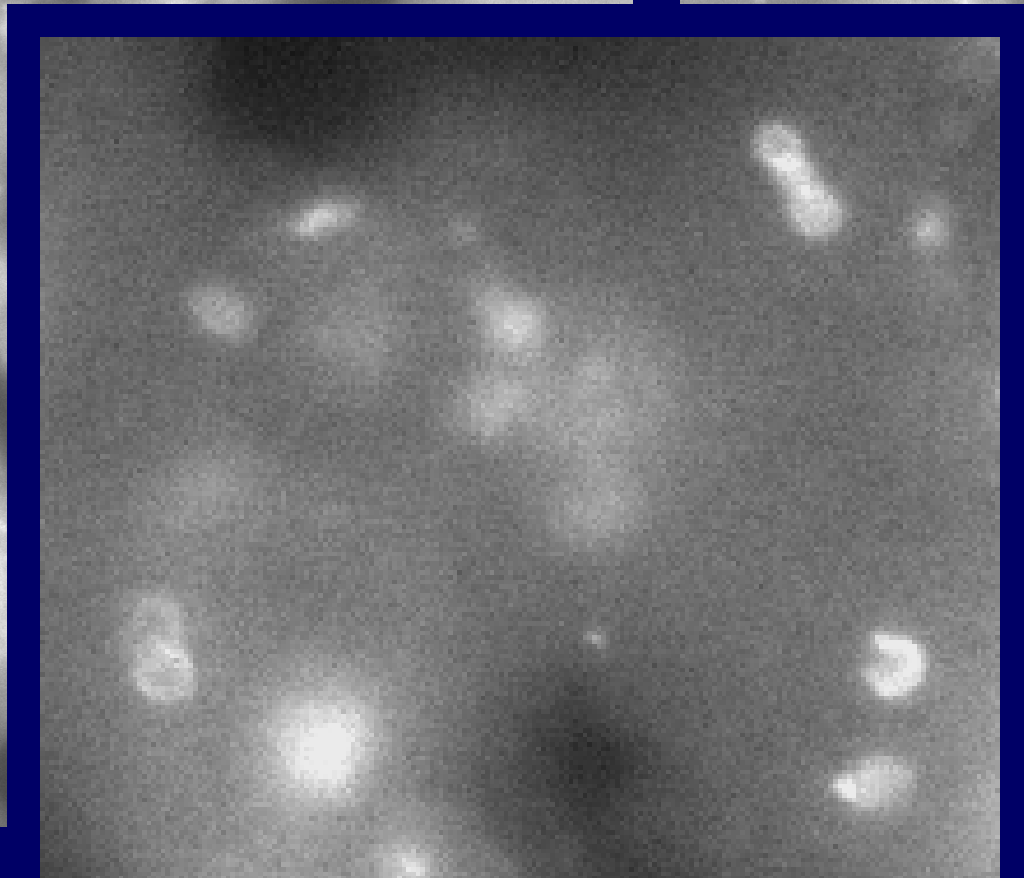
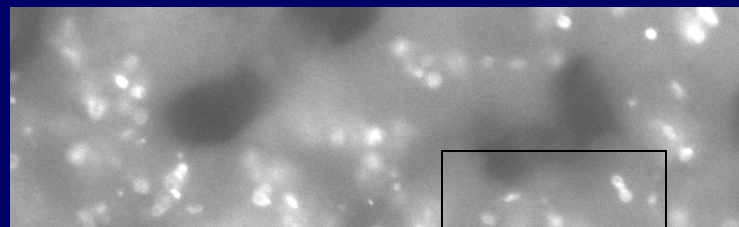
飢餓応答として全身でオートファジーが誘導される

Liver

飽食時



絶食24時間

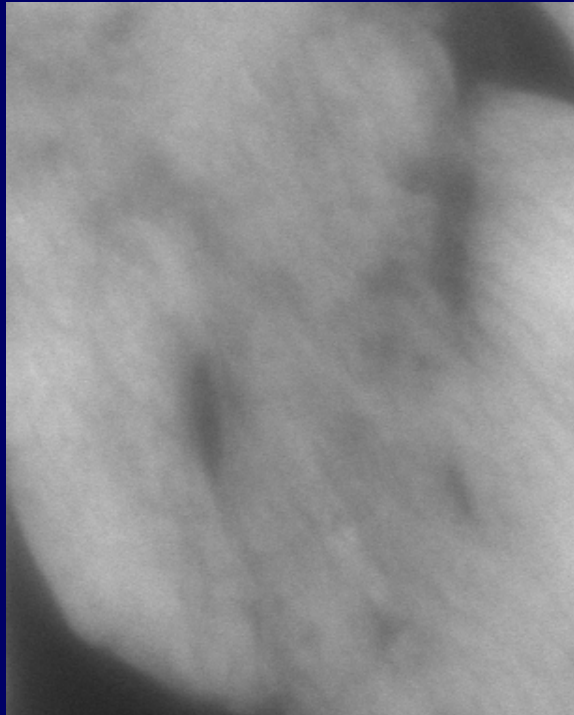


10 μm

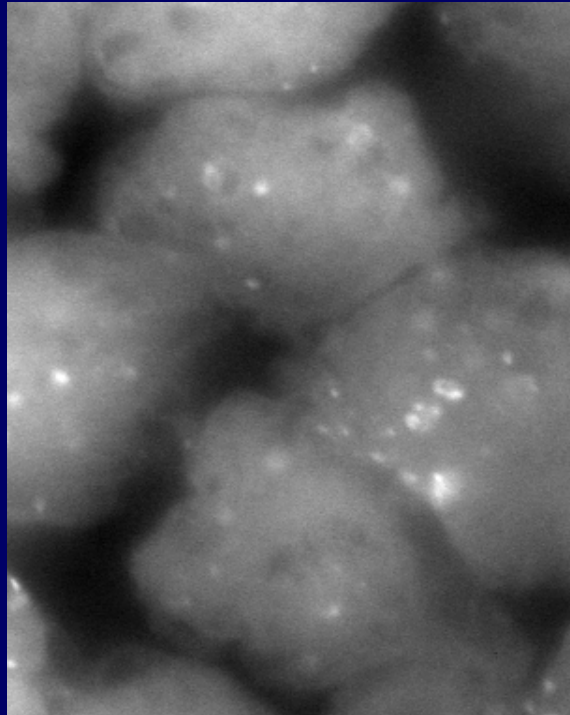


Heart

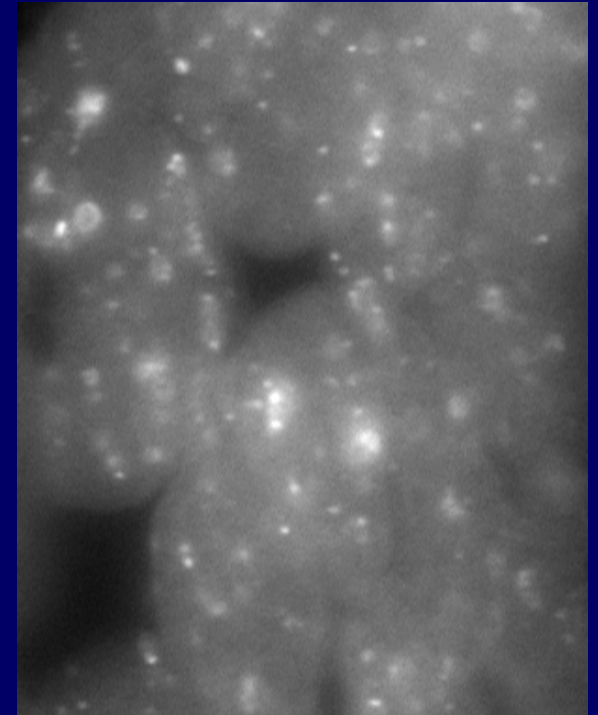
Starvation (-)



Starvation 24 h



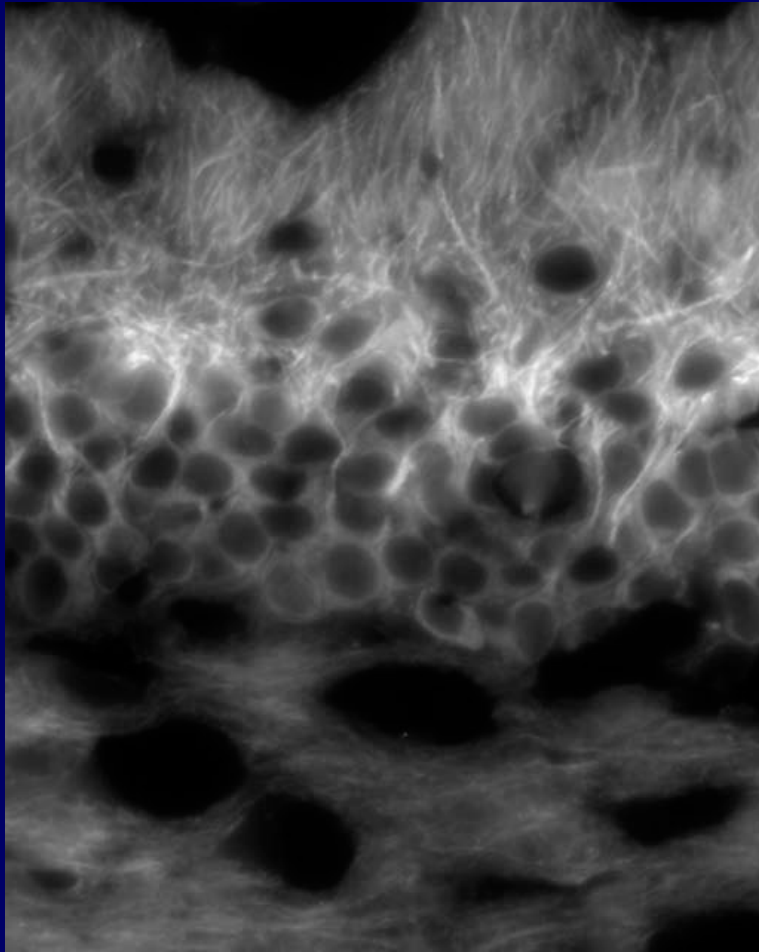
Starvation 48 h



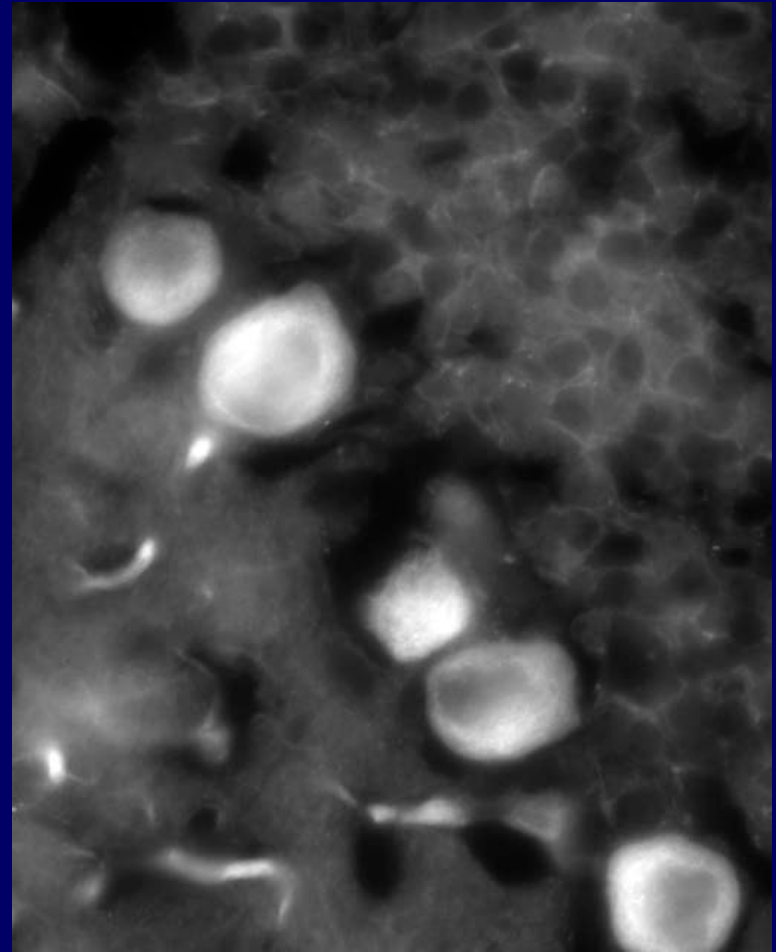
10 μm

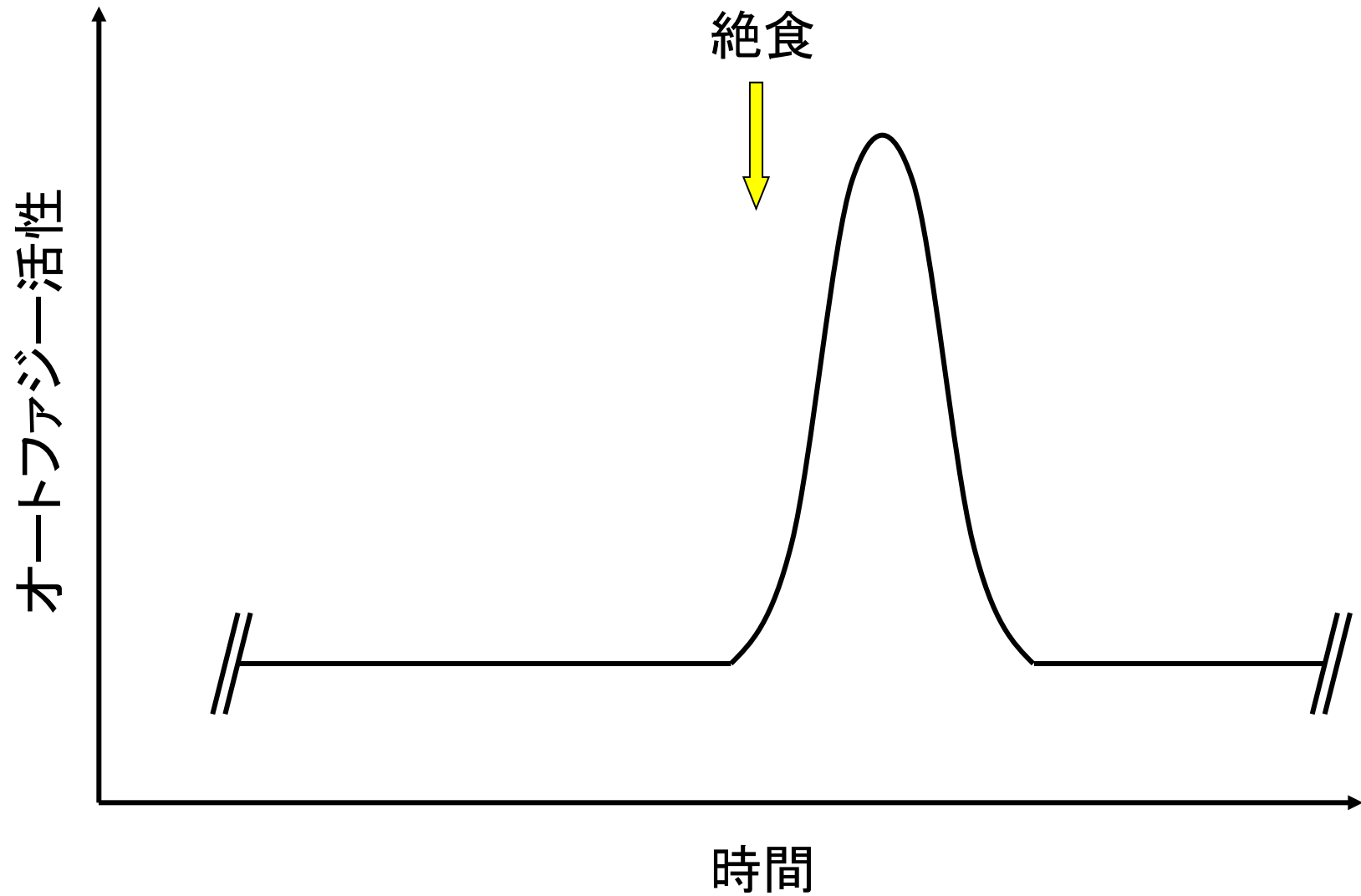
脳(24時間絶食後)

Hippocampal neurons



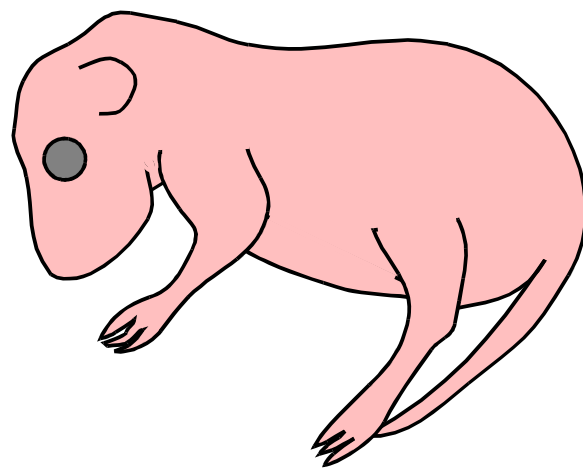
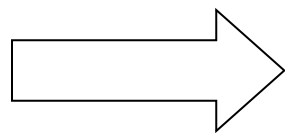
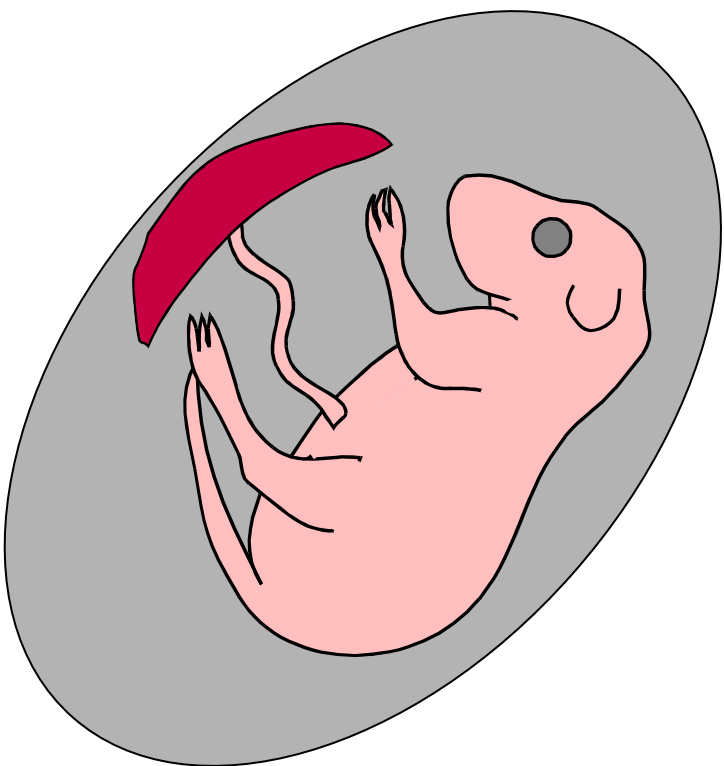
Purkinje cells (cerebellum)





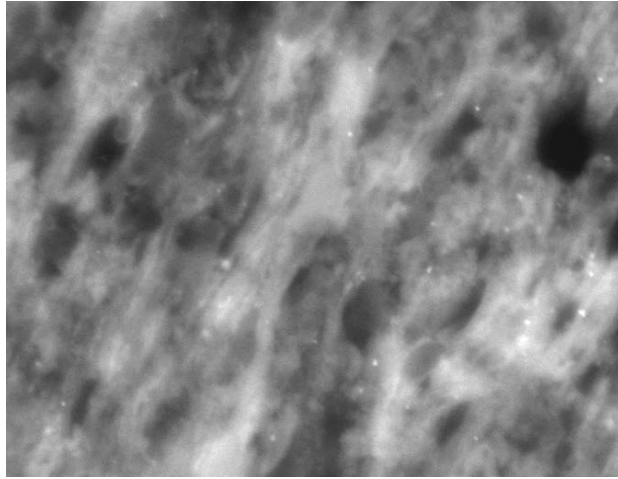
人生最大の飢餓は？

出生

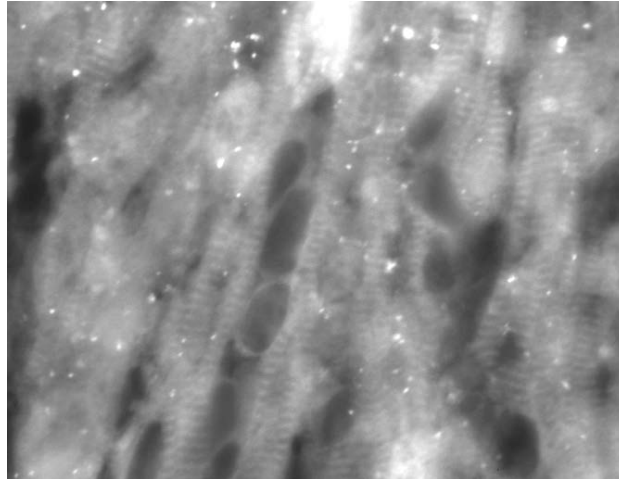


出生直後、オートファジーは突然活発になる (心臓の例)

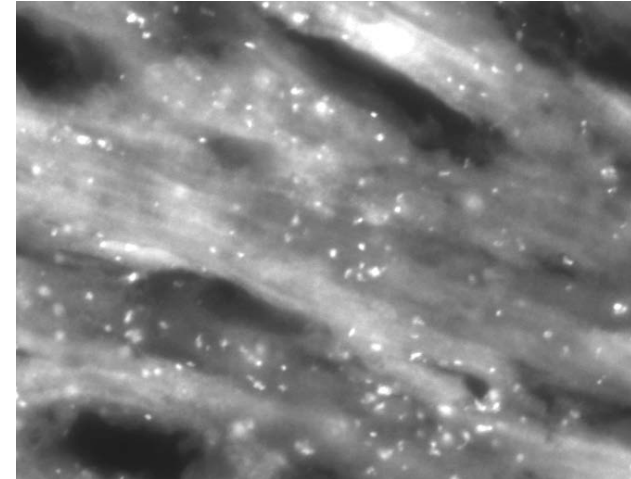
胎生 18.5 日



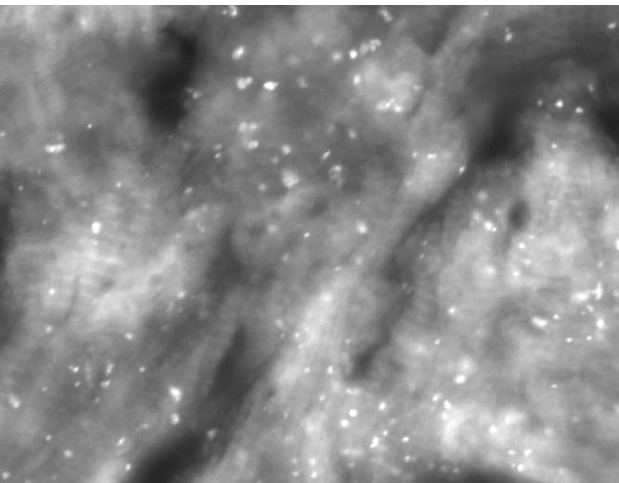
生後 0.5 h



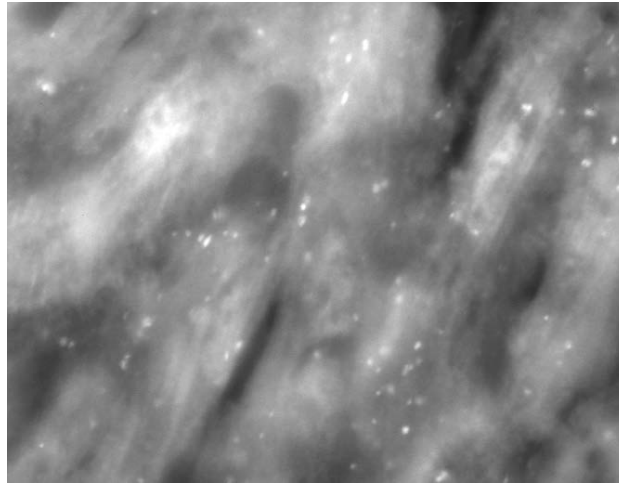
生後 3 h



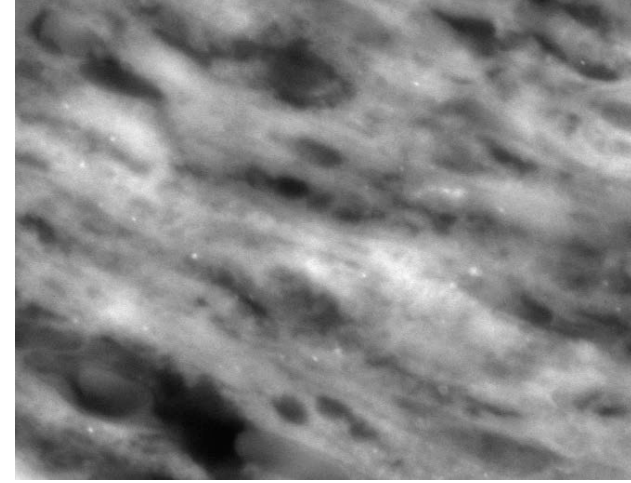
生後 6 h



生後 24 h



生後 2 日



オートファジーの役割

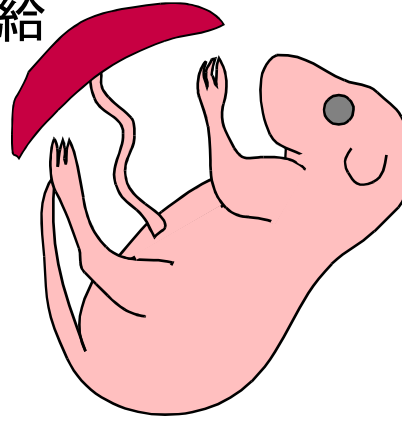
新生児期は出生に伴う飢餓をオートファジーで凌ぐ

胎盤からの栄養供給



*

野生型マウス



*

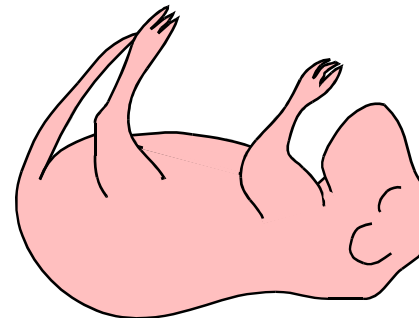
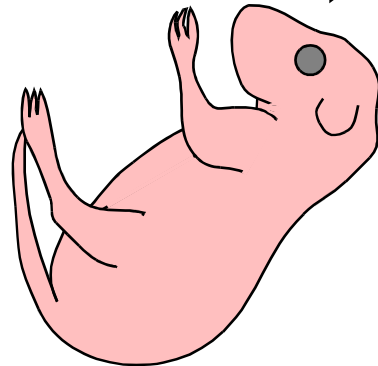
Atg5ノックアウトマウス

出生による突然の飢餓

オートファジー誘導

オートファジー不能

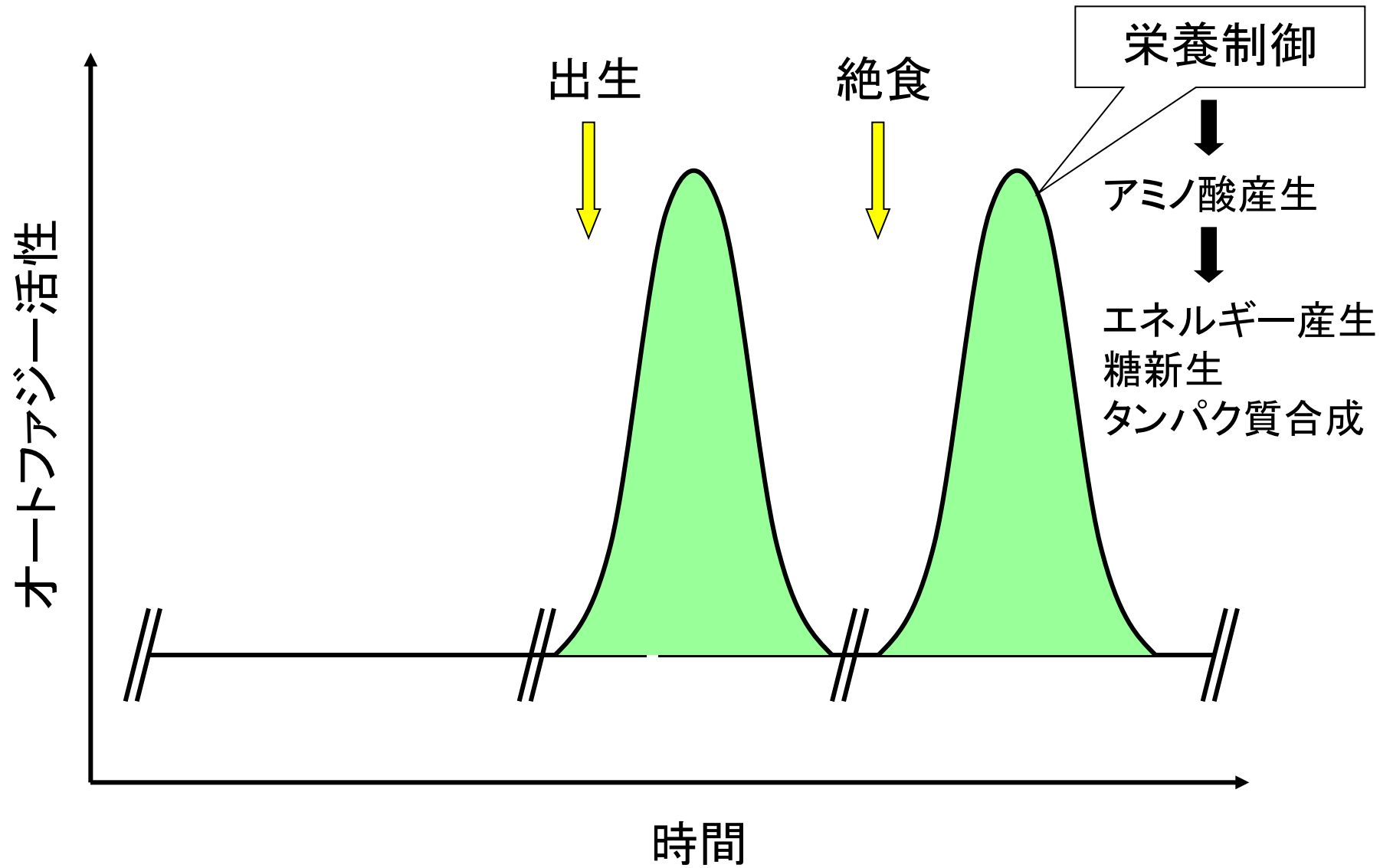
オートファジーによる
自己タンパク質分解
で栄養維持

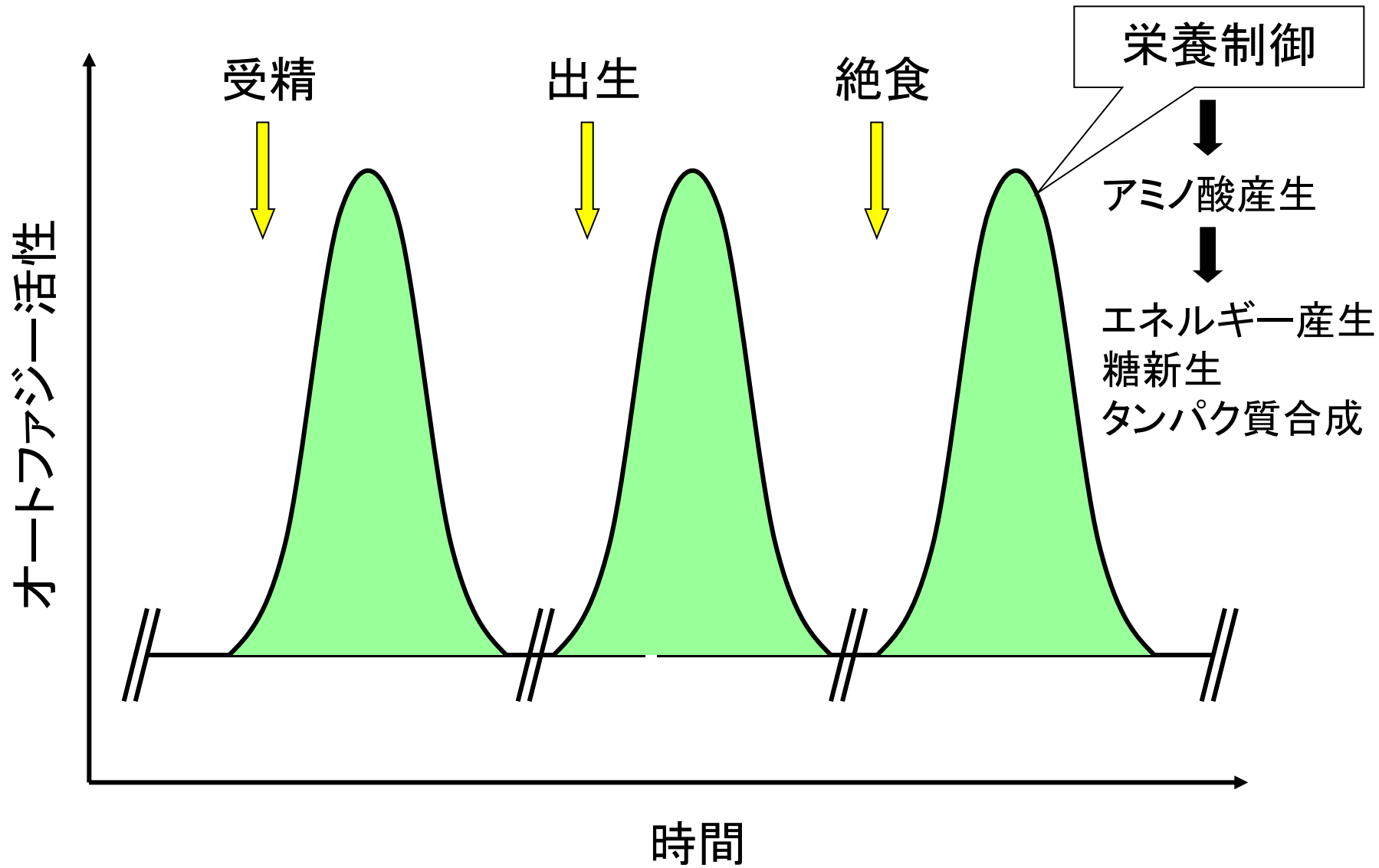


生後12時間で死亡
深刻な栄養不良
(アミノ酸不足)

Kuma et al. Nature (2004)

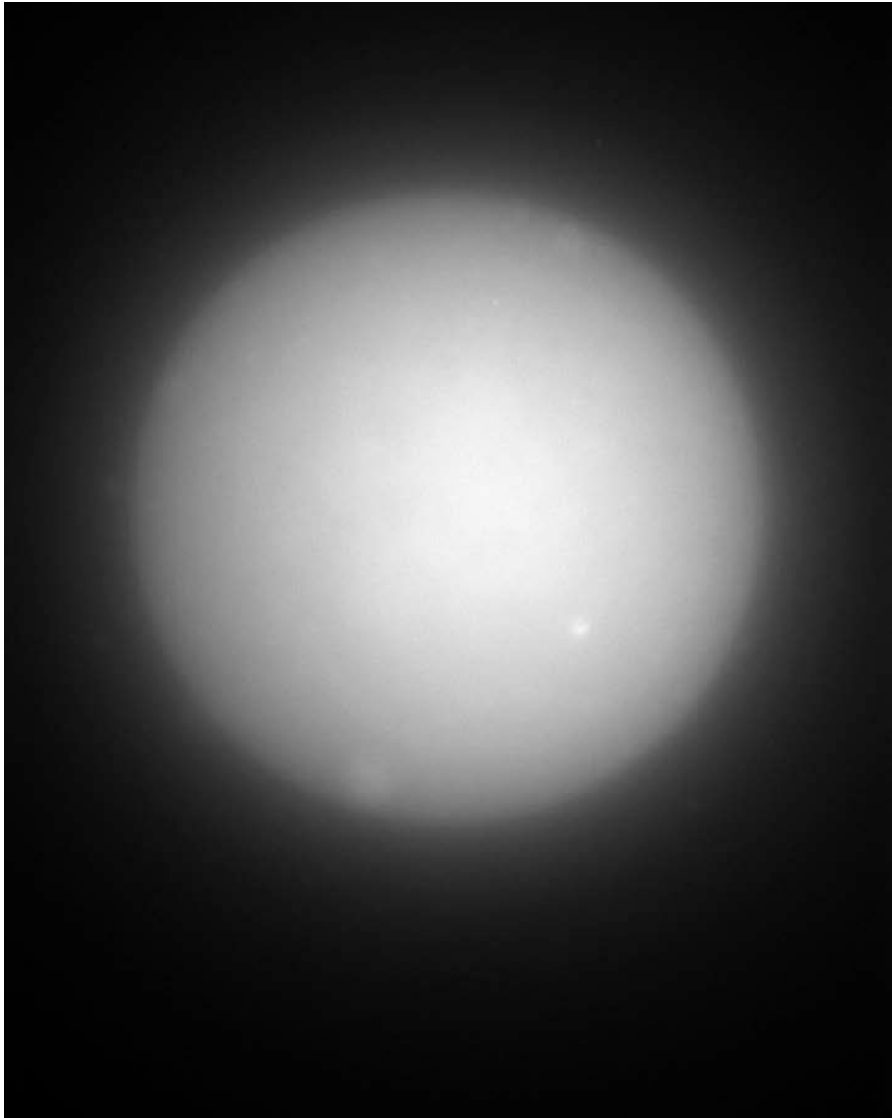
Reprinted by permission from
Macmillan Publishers Ltd:
Nature, 432(7020),1032-1036,
p.1033 Figure 2 (b), copyright
2004.



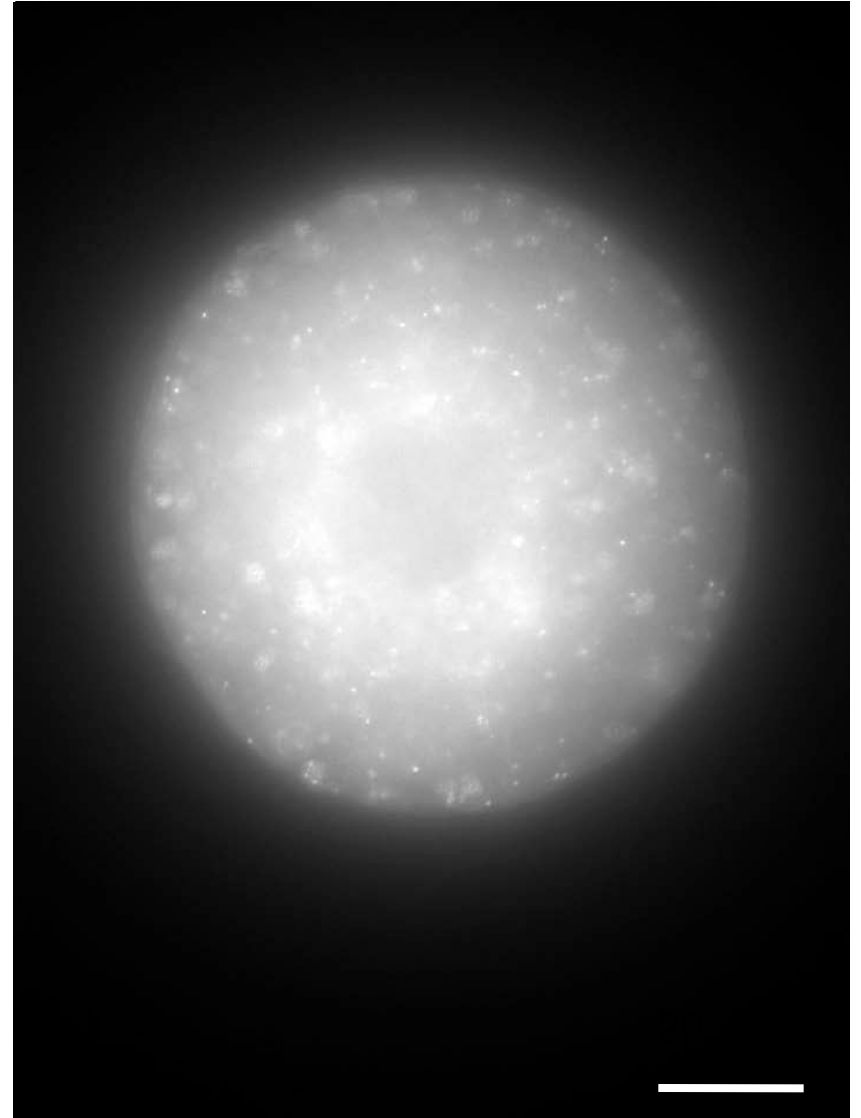


受精直後GFP-LC3ドットが増加する(E0.5)

未受精卵



受精卵



*

From Satoshi Tsukamoto, Akiko Kuma, Mirei Murakami, Chieko Kishi, Akitsugu Yamamoto, and Noboru Mizushima (2008) Autophagy Is Essential for Preimplantation Development of Mouse Embryos, *Science* 321(5885):117-120, p.118 Fig.1(A). Reprinted with permission from AAAS.

Tsukamoto

Atg5遺伝子ノックアウトマウス

-/-

+/+



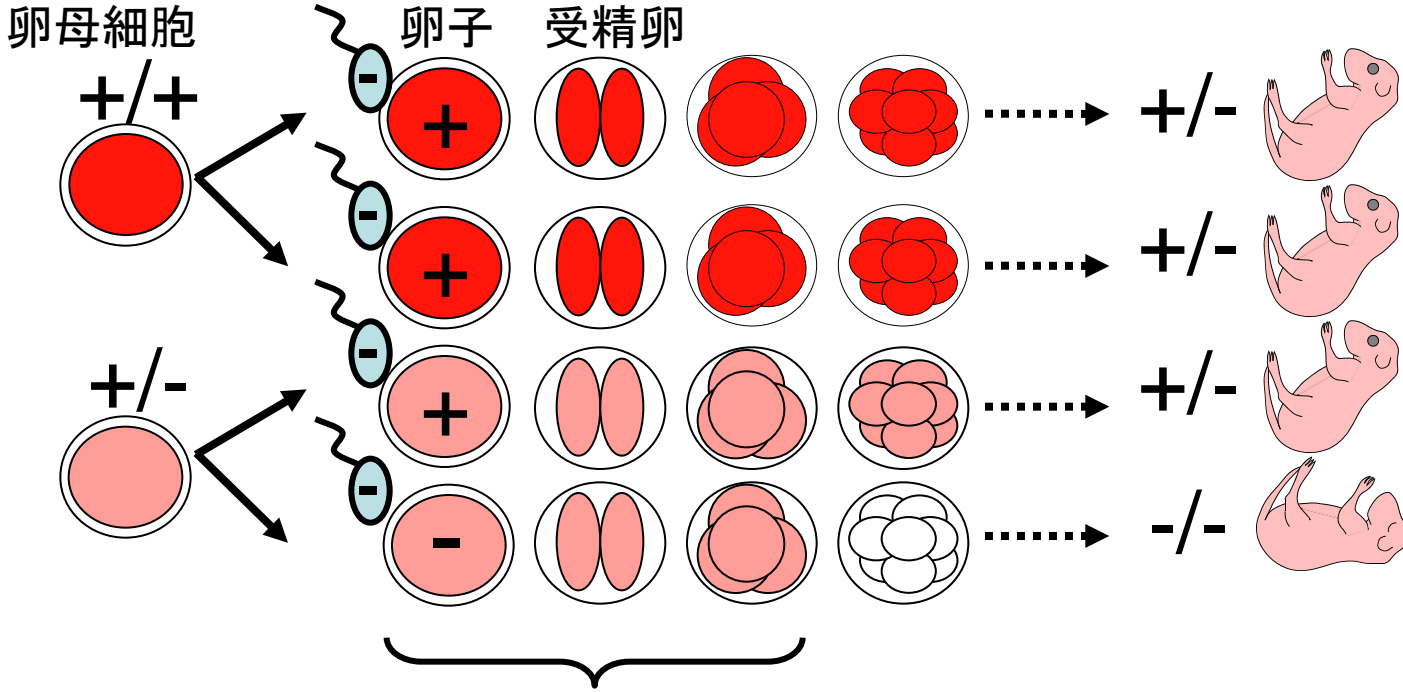
*

- 目立った形態的異常なし
- 出生時1割程度小さい
- 生後1日以内に死亡

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature*, 432(7020),1032-1036, p.1033 Figure 2 (b), copyright 2004.

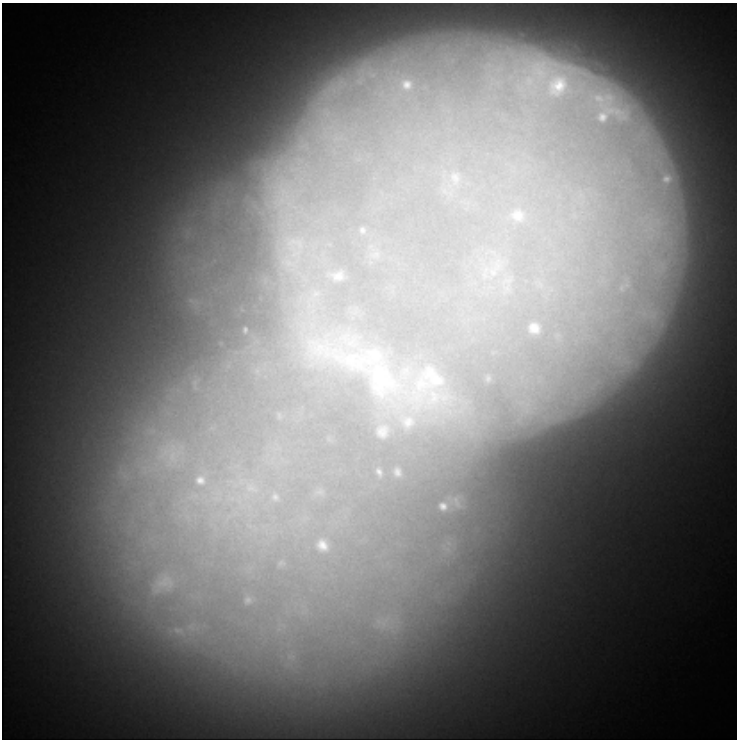
母性効果

精子がATG5-の場合



極めて初期の細胞質Atg5によってレスキューされている可能性

Atg5^{-/-}
(♀ Atg5^{+/-} x ♂ Atg5^{+/-})



*

From Satoshi Tsukamoto, Akiko Kuma, Mirei Murakami, Chieko Kishi, Akitsugu Yamamoto, and Noboru Mizushima (2008) Autophagy Is Essential for Preimplantation Development of Mouse Embryos, *Science* 321(5885):117-120, Supporting Online Material Fig. S4. Reprinted with permission from AAAS.

Murakami/Kuma

$\Delta/-$ (f/-;Cre)

Atg5+/-

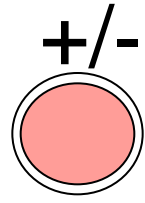
X

精子がATG5-の場合

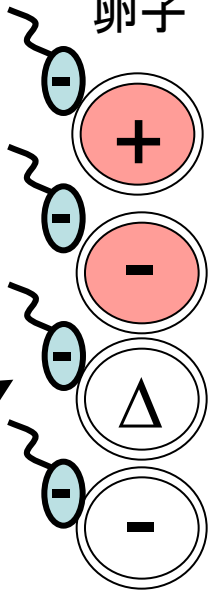
卵母細胞

卵子

受精卵



+/-

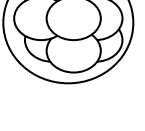
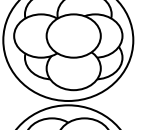
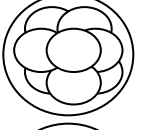
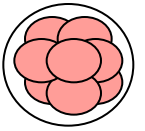
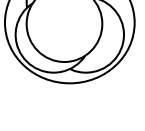
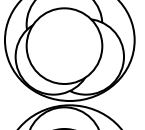
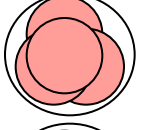
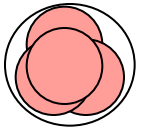
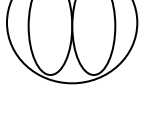
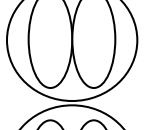
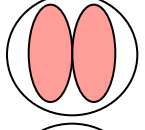
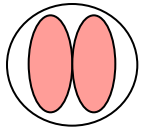


+

-

Δ

-



+/-

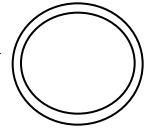
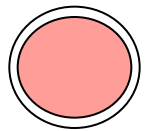


-/-



flox/-

Δ/-

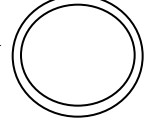
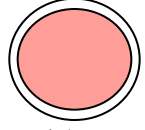


卵特異的Atg5 KOマウス

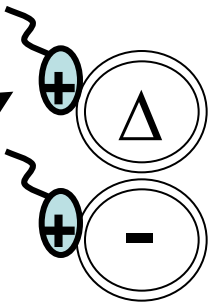
精子がATG5+の場合

flox/-

Δ/-

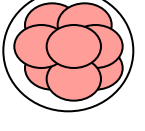
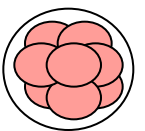
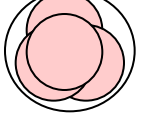
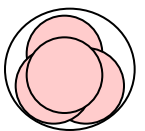
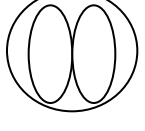
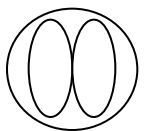


卵特異的Atg5 KOマウス



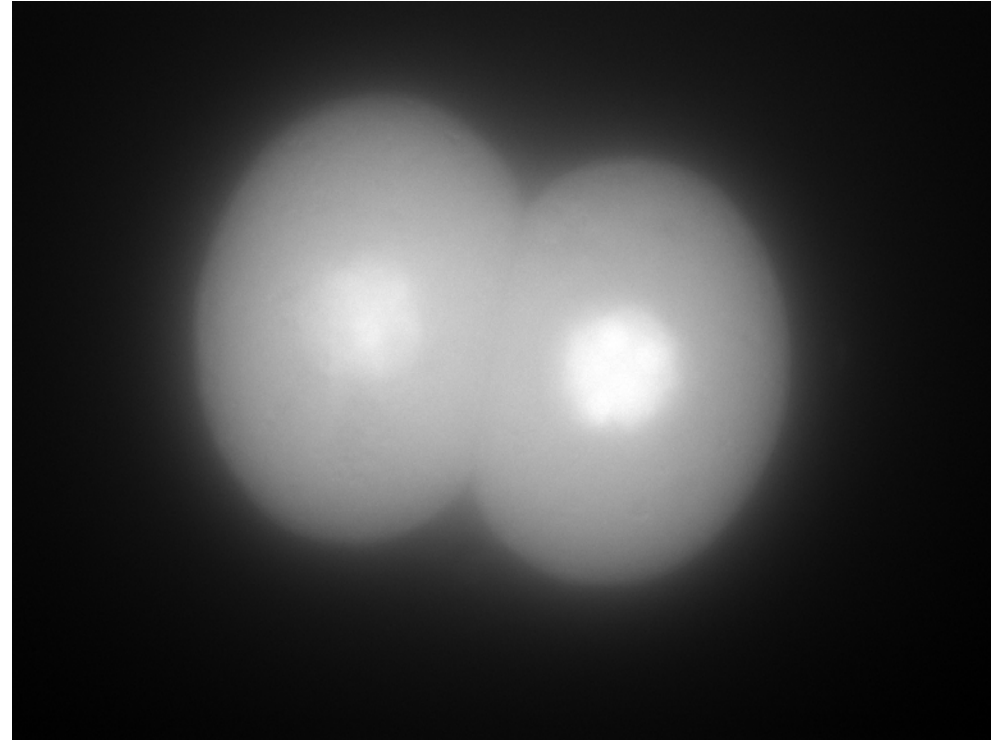
Δ

-



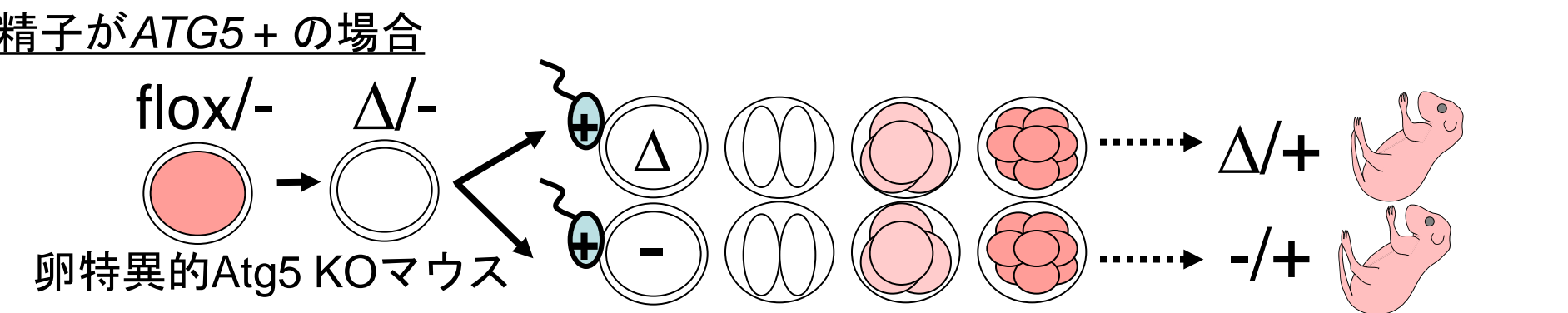
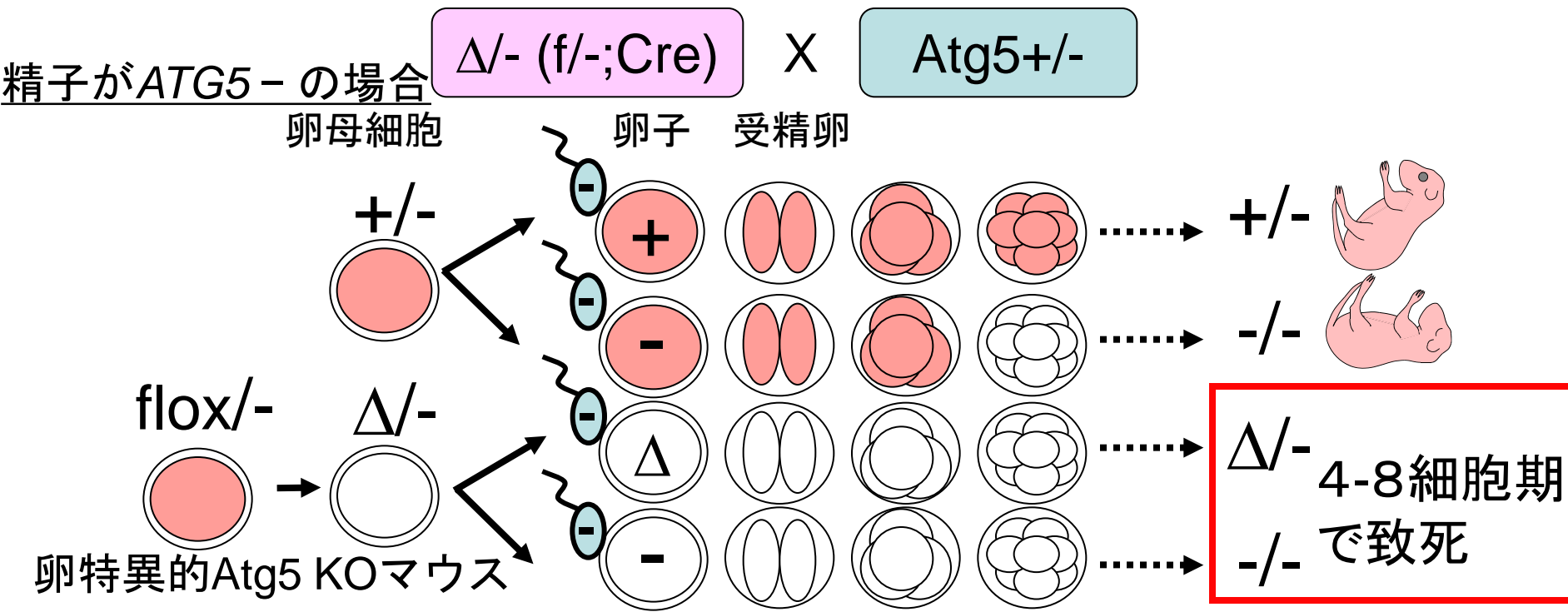
Atg5^{-/-}
(♀ Atg5^{+/-} x ♂ Atg5^{+/-})

Oocyte-specific KO
(♀ Atg5^{f/-};ZP3-Cre x ♂ Atg5^{+/-})



Left) From Satoshi Tsukamoto, Akiko Kuma, Mirei Murakami, Chieko Kishi, Akitsugu Yamamoto, and Noboru Mizushima (2008) Autophagy Is Essential for Preimplantation Development of Mouse Embryos, *Science* 321(5885):117-120, Supporting Online Material Fig. S4. Reprinted with permission from AAAS.

Murakami/Kuma



オートファジーがなくても、卵子形成、受精は正常に起こる
精子によるレスキューが可能

オートファジーは初期胚発生栄養維持に必須

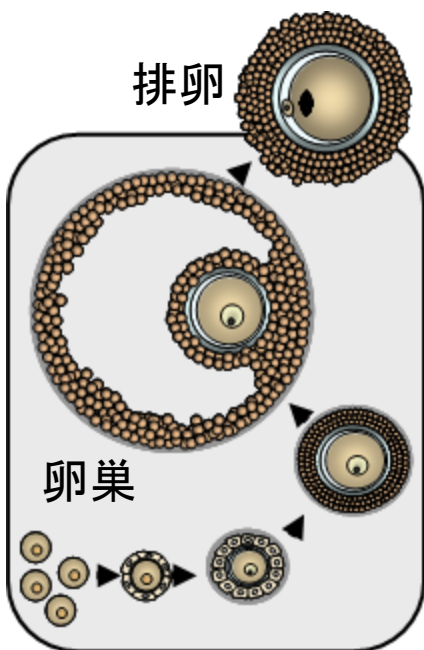
細胞内タンパク質の由来

母性タンパク質

胚性タンパク質

オートファジー活性化

受精



1細胞期胚

2細胞期胚

4細胞期胚

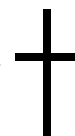
8細胞期胚

桑実胚

胚盤胞

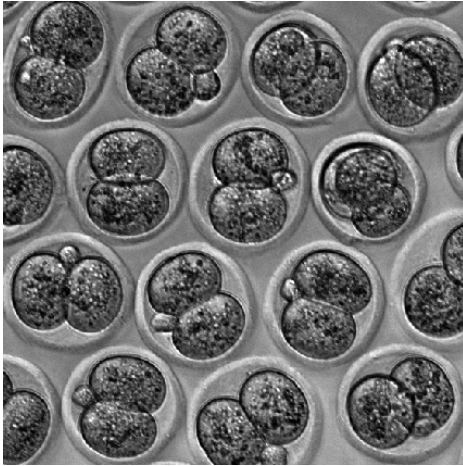
正常の発生

オートファジーできない場合
(卵特異的Atg5KOマウス)



着床

哺乳類



魚類



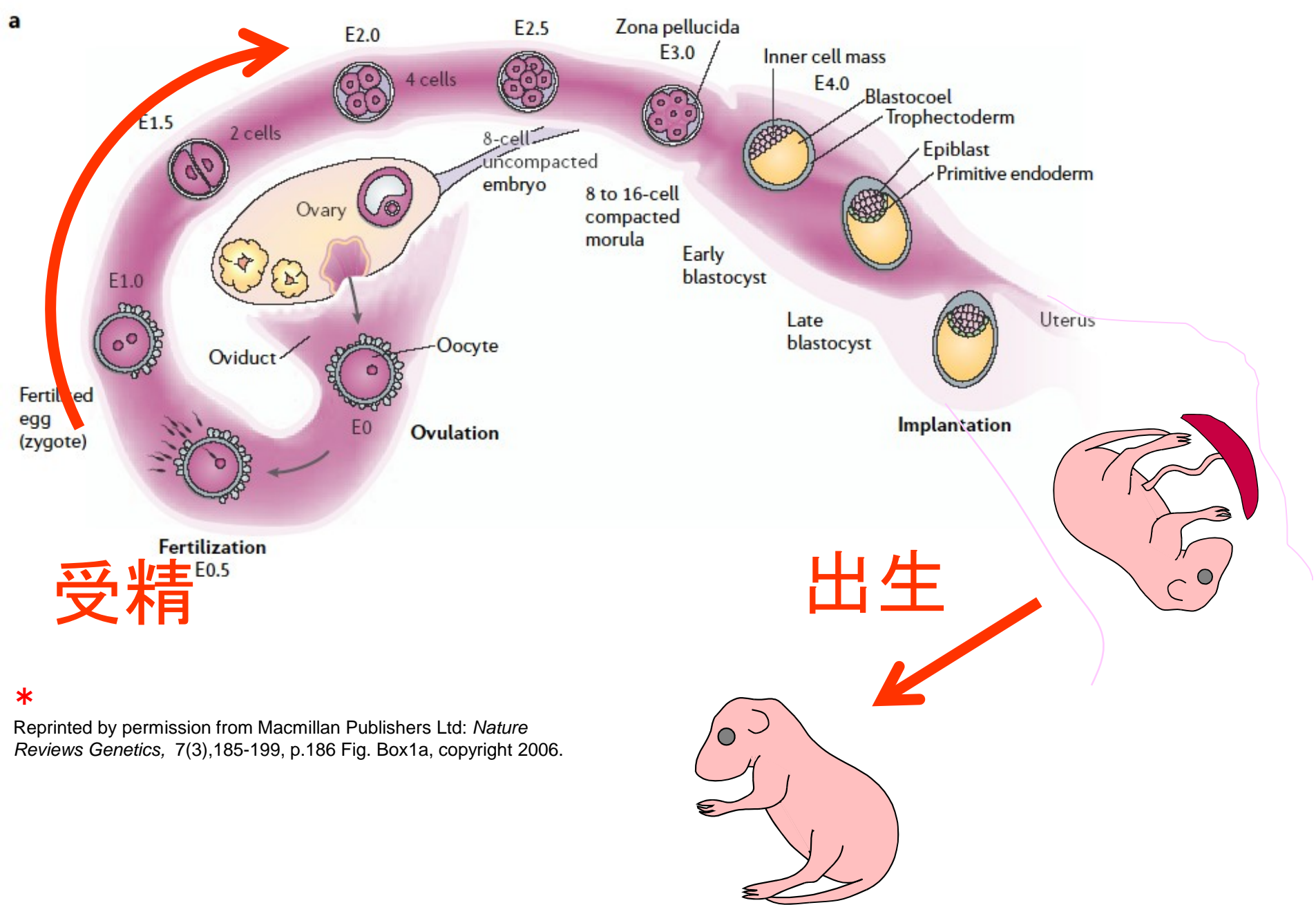
鳥類



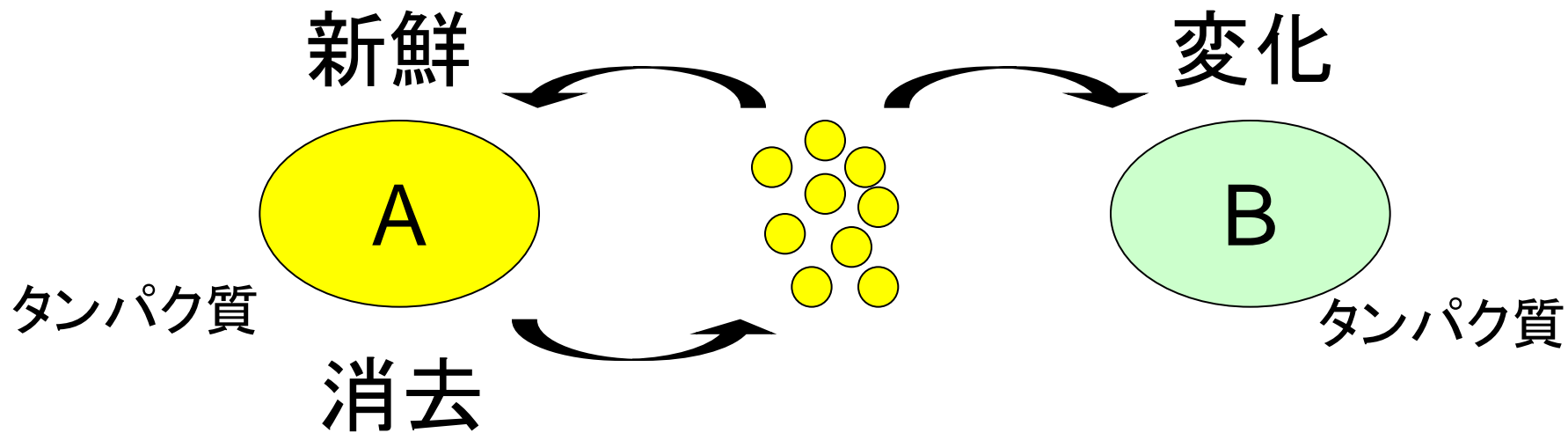
Image by Bin im Garten, from Wikimedia Commons
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Forellenkaviar_1765.JPG?uselang=ja
CC BY-SA 3.0

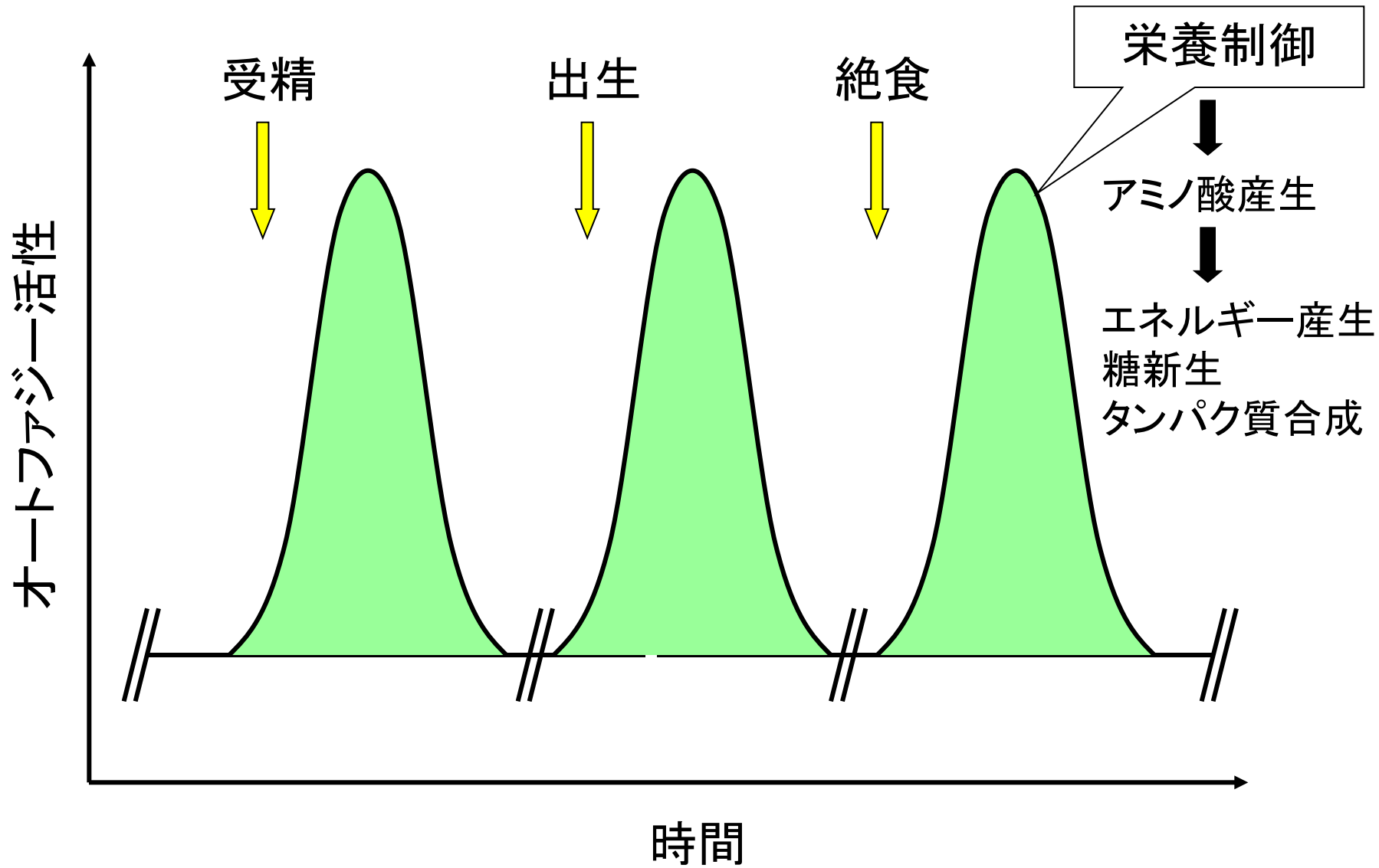
*

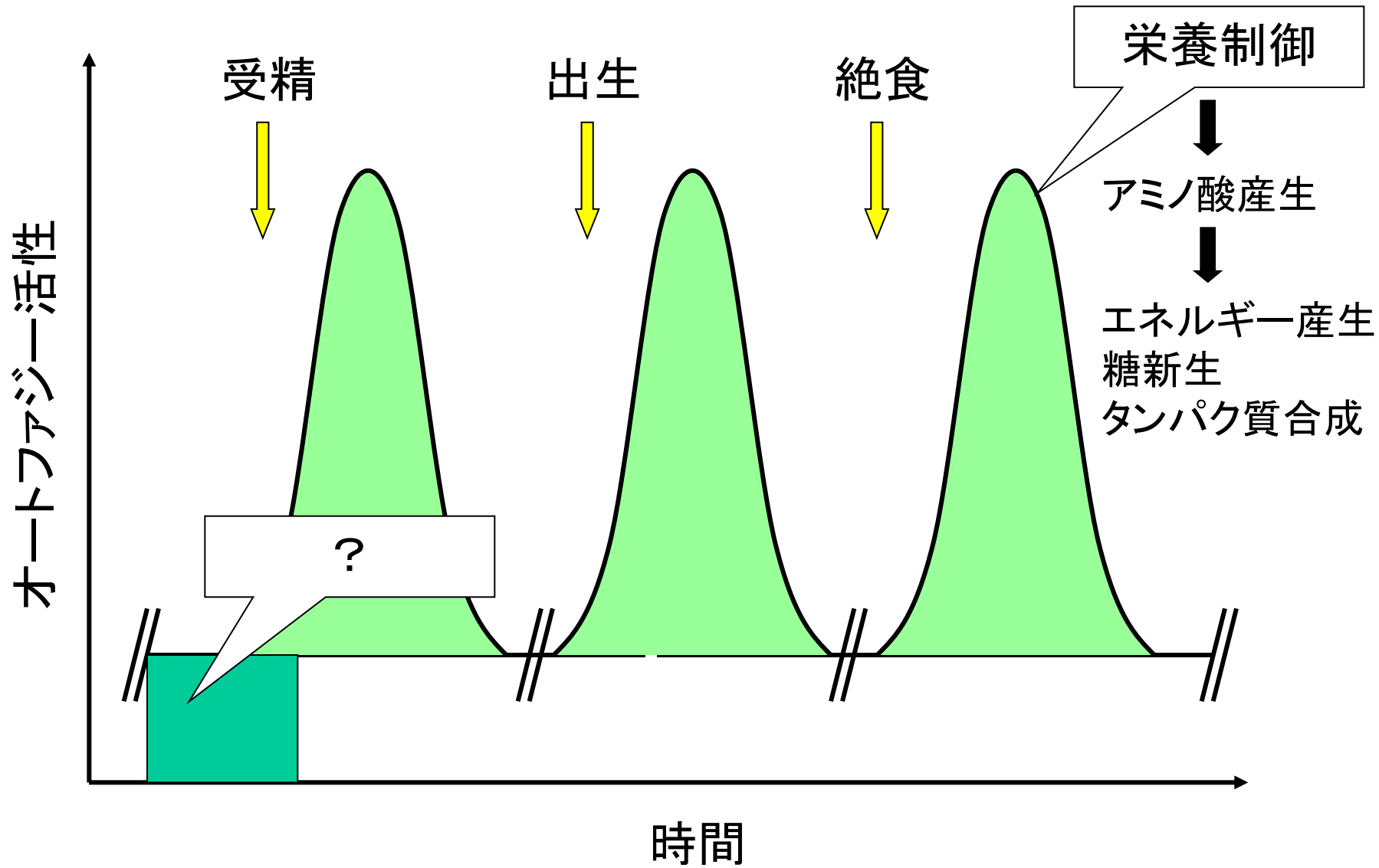
大きさ 1 : 50 : 500



*
 Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature Reviews Genetics*, 7(3),185-199, p.186 Fig. Box1a, copyright 2006.





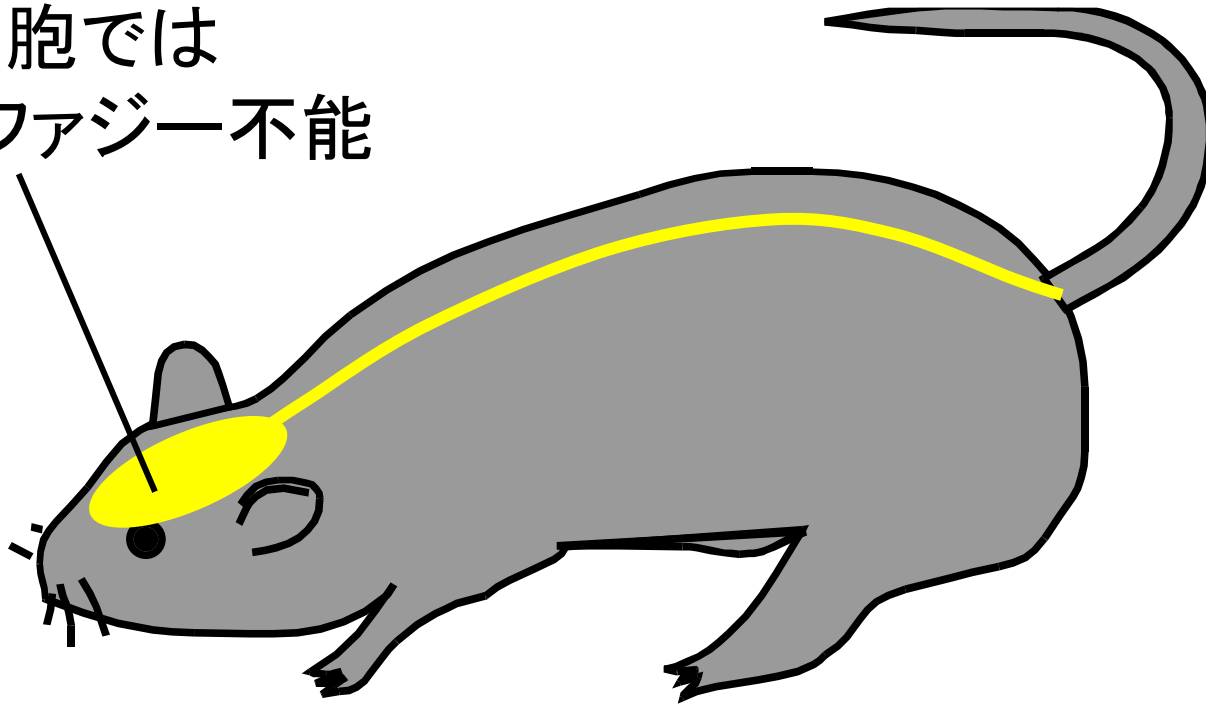


神経系特異的 *Atg5*欠損マウス

Atg5 flox/flox : Nestin-Cre

体のその他の部分は正常

神経細胞では
オートファジー不能



神経特異的Atg5KOマウスは神経変性疾患を発症する

Atg5^{flox/+} (control)

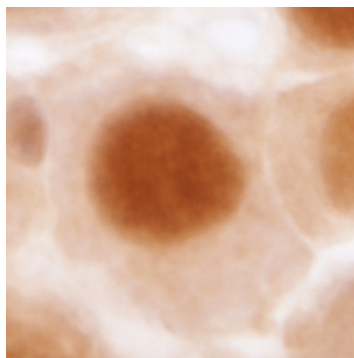
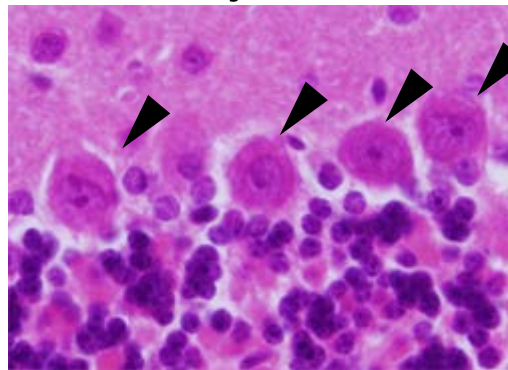


Atg5^{flox/flox}; nestin-Cre



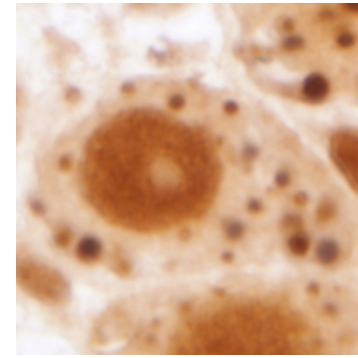
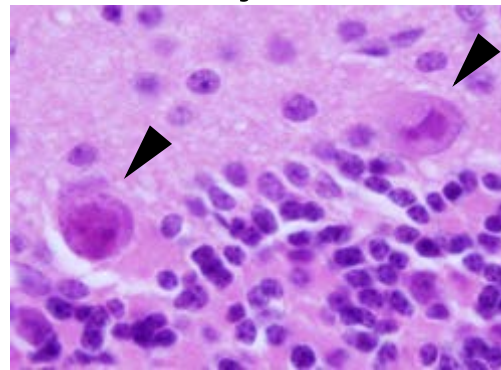
Purkinje cells

後根神経節



Purkinje cells

後根神経節



ユビキチン染色

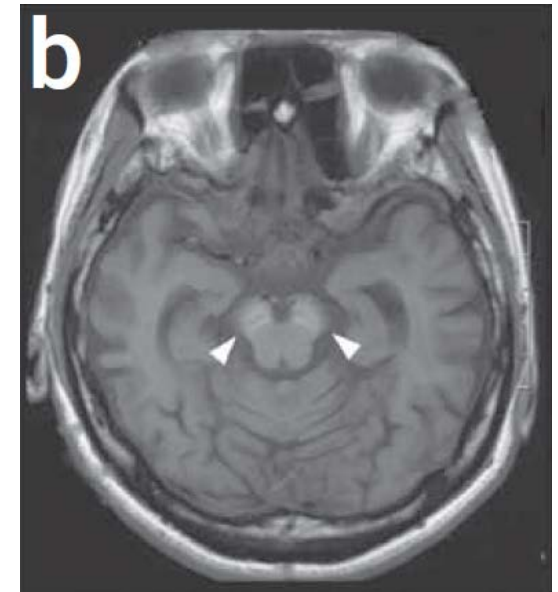
De novo mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood

Hiroto Saito, Taki Nishimura, Kazuhiro Muramatsu, Hirofumi Kodera, Satoko Kumada, Kenji Sugai, Emi Kasai-Yoshida, Noriko Sawaura, Hiroya Nishida, Ai Hoshino, Fukiko Ryujin, Seiichiro Yoshioka, Kiyomi Nishiyama, Yukiko Kondo, Yoshinori Tsurusaki, Mitsuko Nakashima, Noriko Miyake, Hirokazu Arakawa, Mitsuhiro Kato, Noboru Mizushima & Naomichi Matsumoto

Nat. Genet. 45: 445-449 (2013)

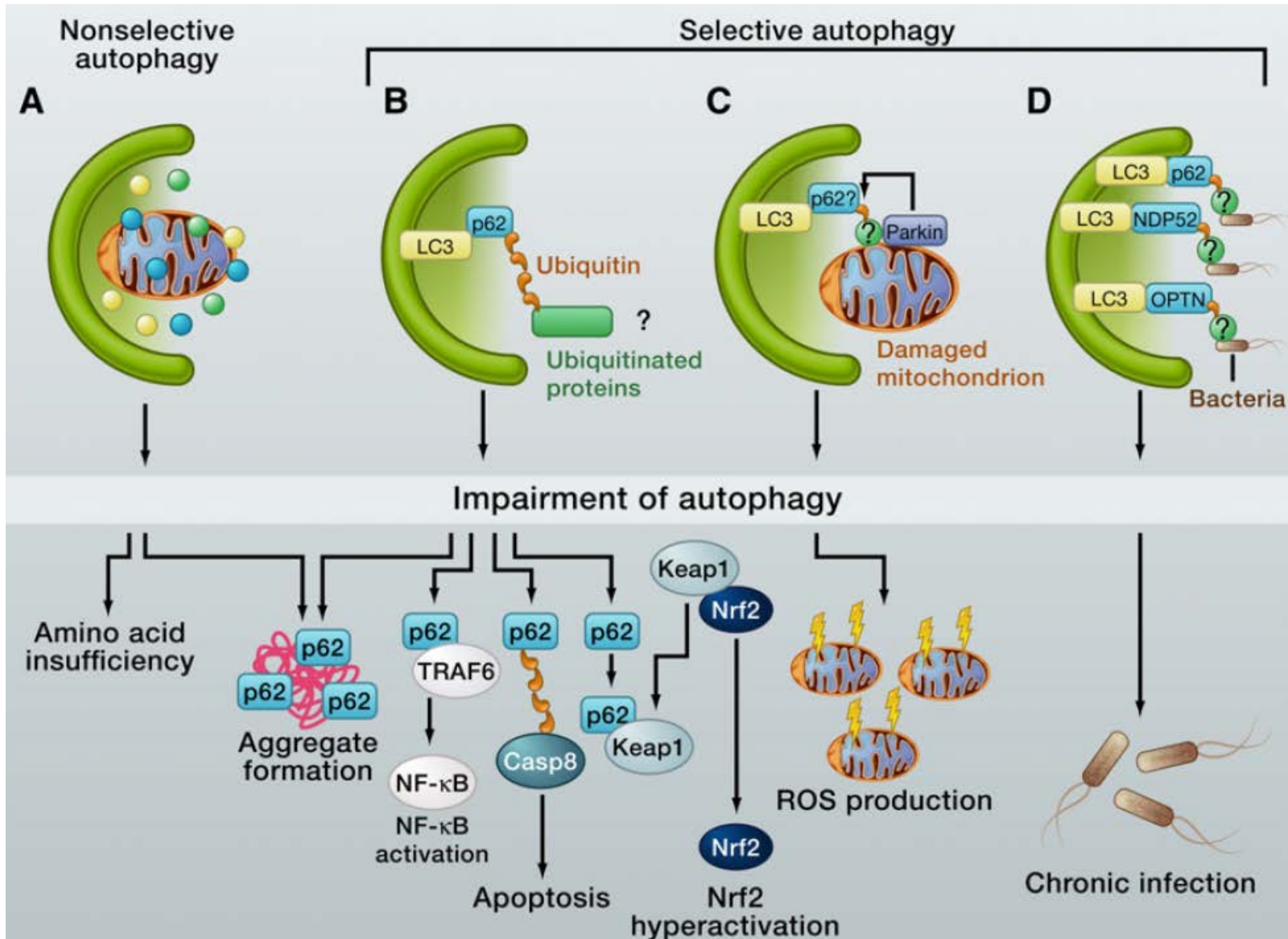
SEND (Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood)

～20歳 非進行性知的運動障害
20～30歳 急激に進行するジストニア、
パーキンソン様症状。数年で寝たきり
中脳黒質、基底核に鉄が沈着
WDR45/WIP14 (酵母Atg18) に変異



Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature Genetics*, 45(4), 445-449, p.447 Fig.2(b), copyright 2013.

選択的オートファジー



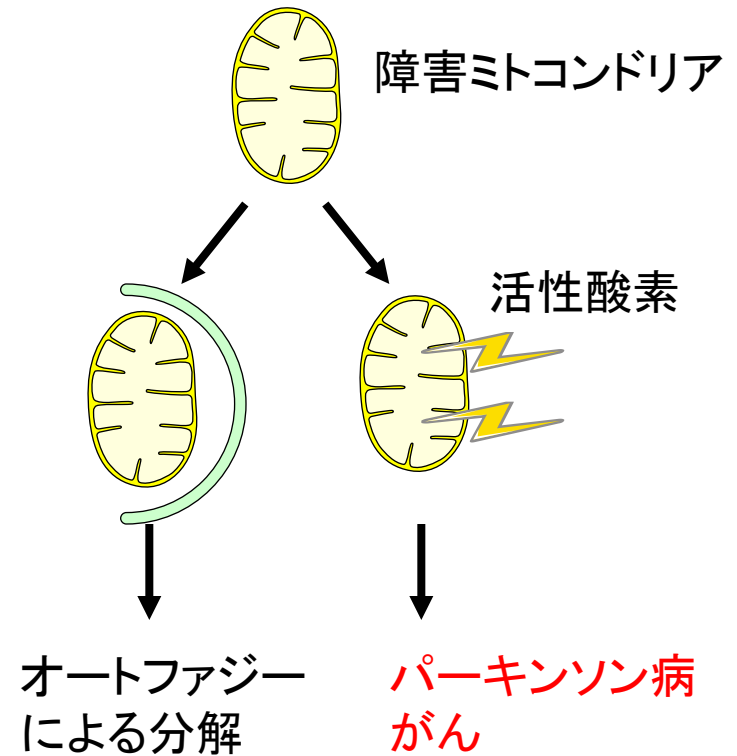
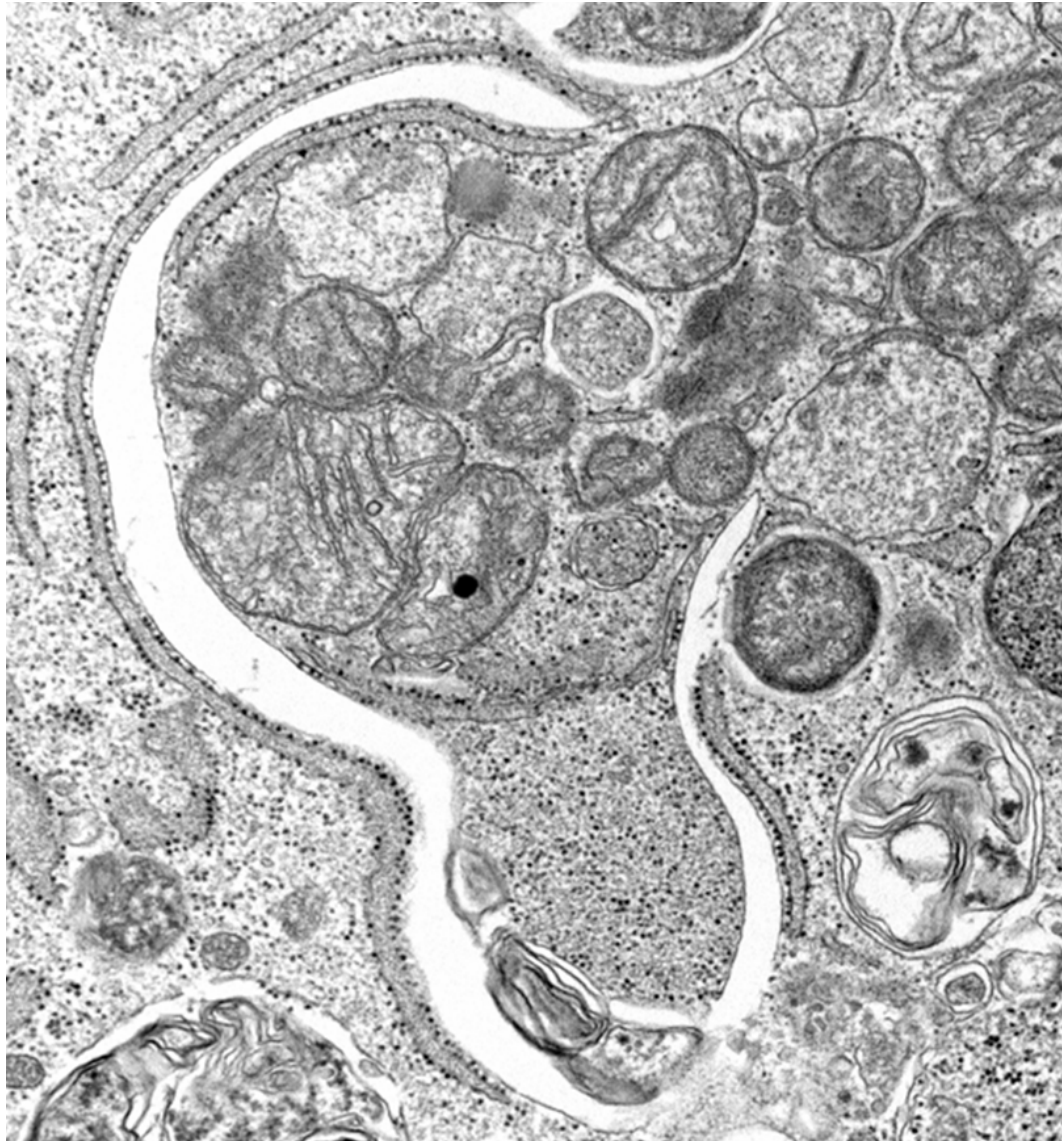
Noboru Mizushima, Masaaki Komatsu (2011) Autophagy: Renovation of Cells and Tissues, *Cell* 147(4): 728–741, p.731 Fig.3.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411012761>
 Copyright 2011, Elsevier Inc.

License: <http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>

*

オートファジーはミトコンドリアの品質管理にも重要 (ねらい打ち可能)

パーキンに依存したミトコンドリアのオートファジー



*

This research was originally published in the *Journal of Biological Chemistry*. Saori R. Yoshii, Chieko Kishi, Naotada Ishihara, and Noboru Mizushima, Parkin Mediates Proteasome-dependent Protein Degradation and Rupture of the Outer Mitochondrial Membrane, *the Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286:19630-19640. © the American Society for Biochemistry and Molecular Biology.

Chieko Kishi

MEF WT (FIP200) / St 1 h



500 nm

Sample NO. 110301-#2

MEF WT (FIP200) / St 1 h



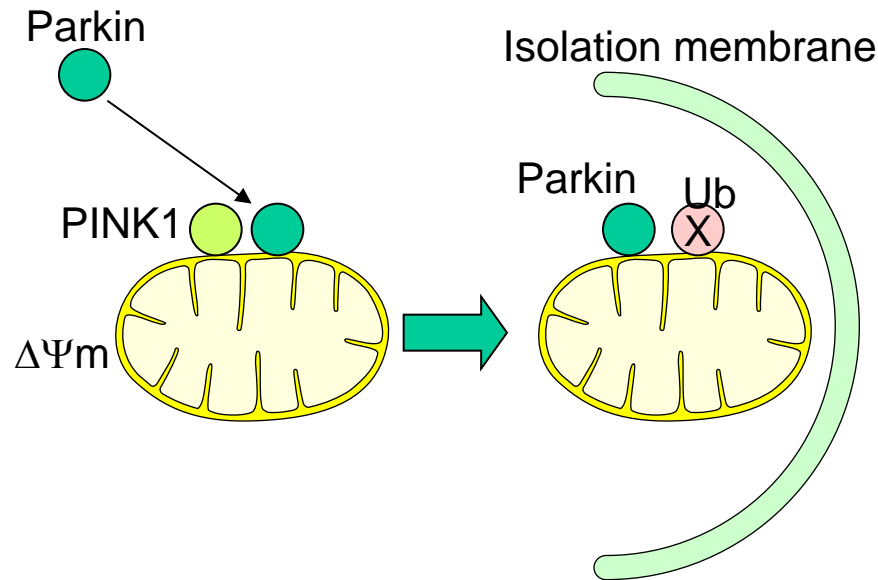
500 nm

Sample NO. 110301-#2

Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy

Derek Narendra, Atsushi Tanaka, Der-Fen Suen, and Richard J. Youle

Narendra et al. *J. Cell Biol.* 183: 795–803 (2008)



パーキンソン病の典型的な姿勢

モハメド・アリ

岡本太郎

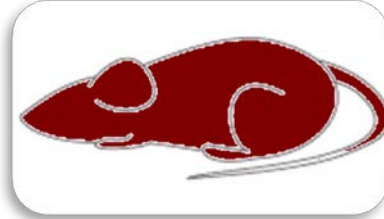
江戸川乱歩

ヨハネ・パウロ2世

マイケル・J・フォックス

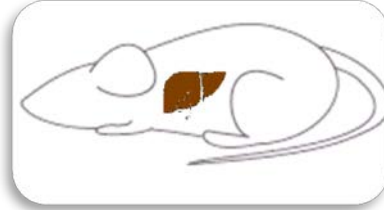
Atg5モザイク欠損マウスは肝腫瘍を多発する

全身欠損



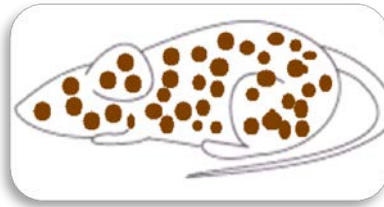
生後1日以内に死亡

組織特異的
Atg5欠損



多くは短命
特定の組織のみ解析

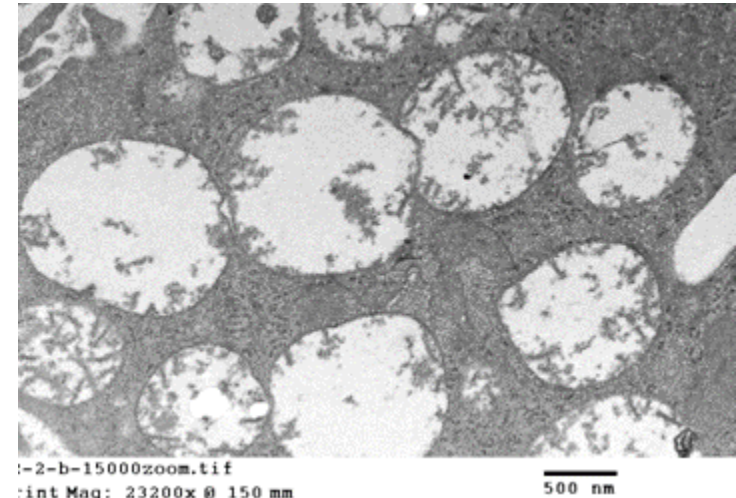
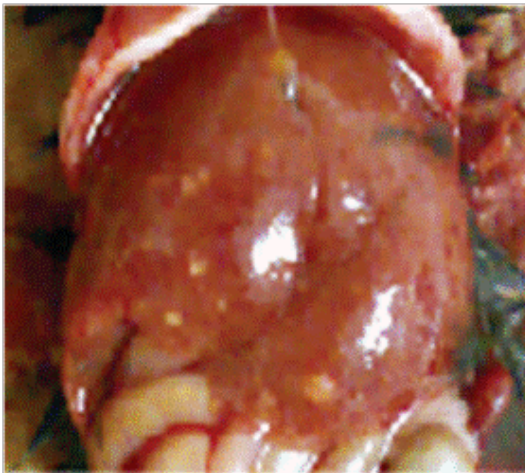
全身モザイク欠損
flox/flox; CAG-Cre

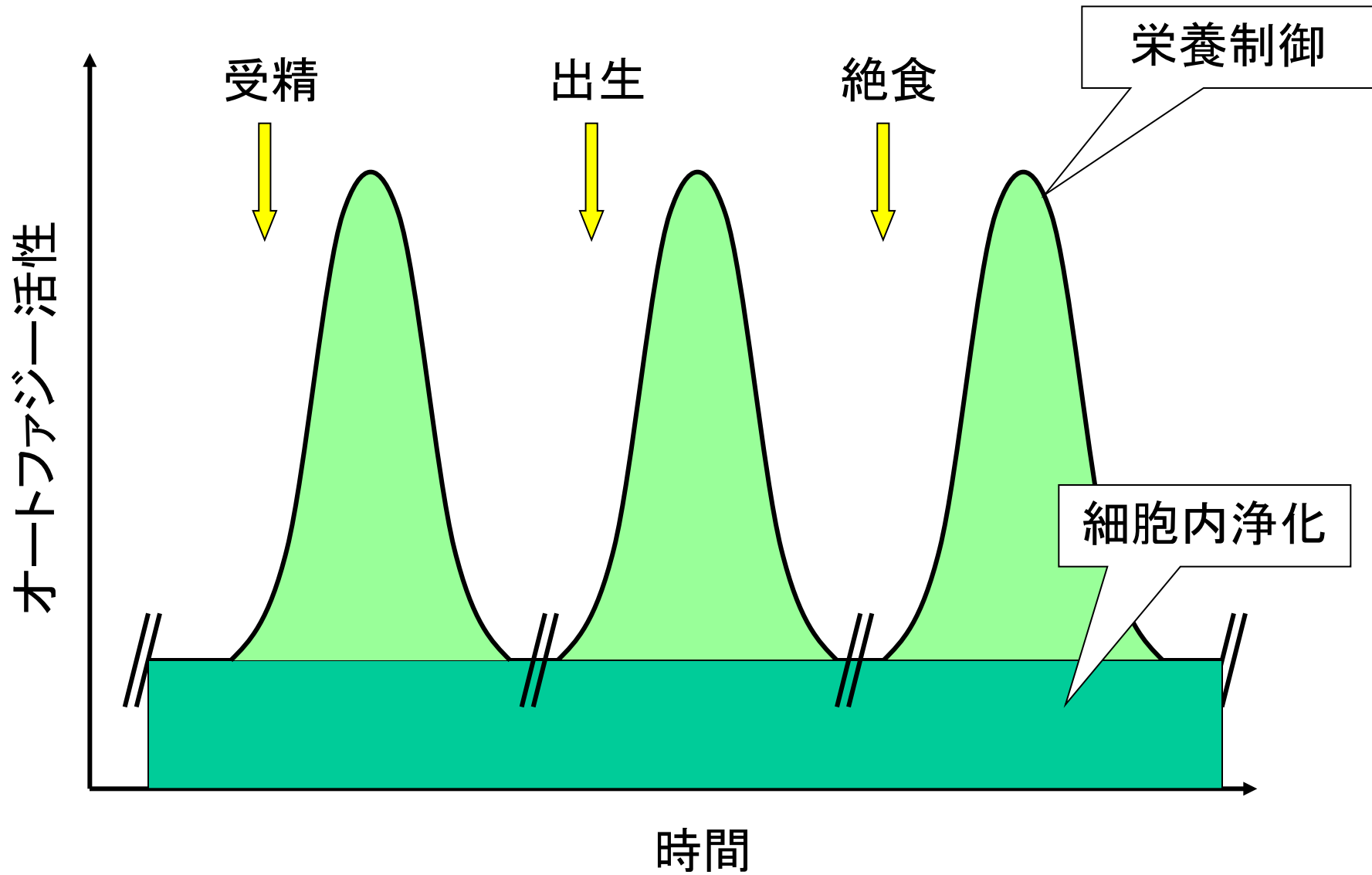


19ヶ月以上生育
全身で解析可能

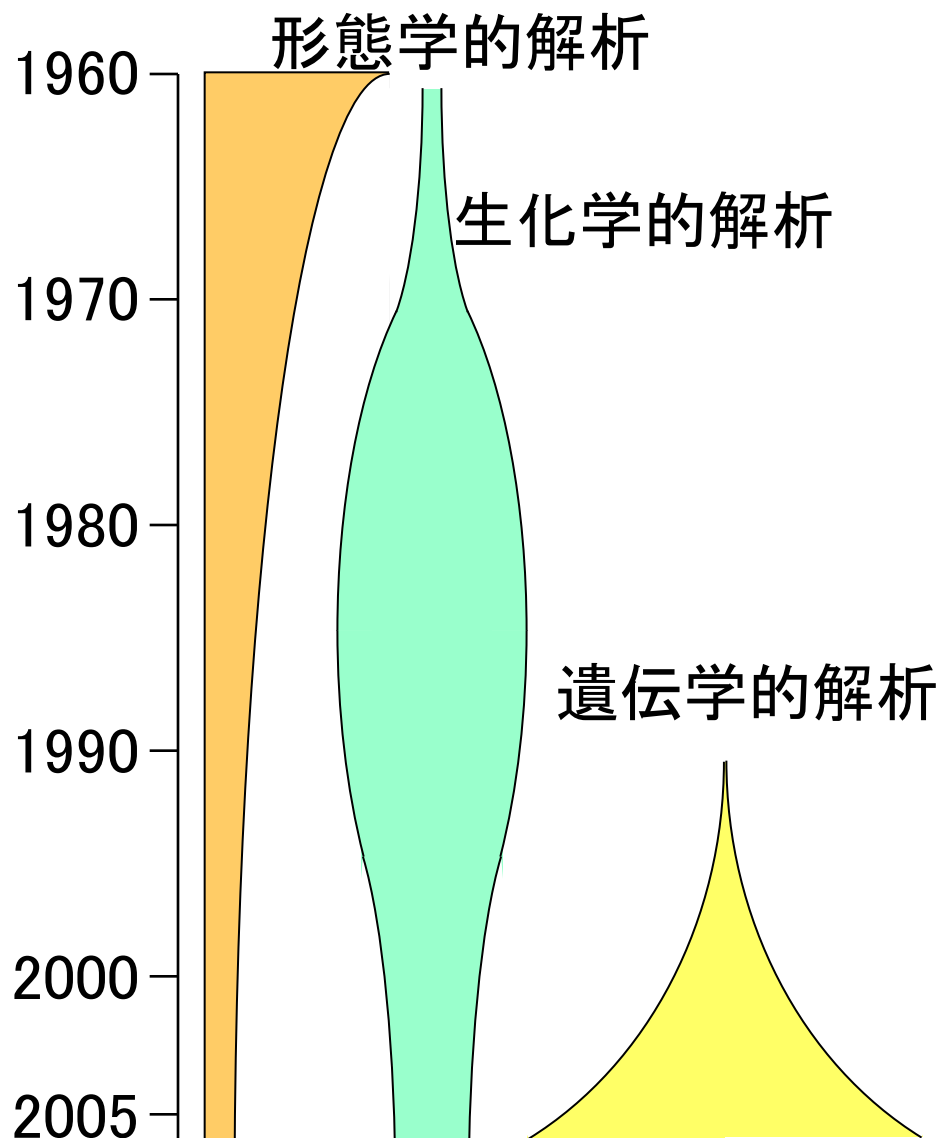
9 M

19 M

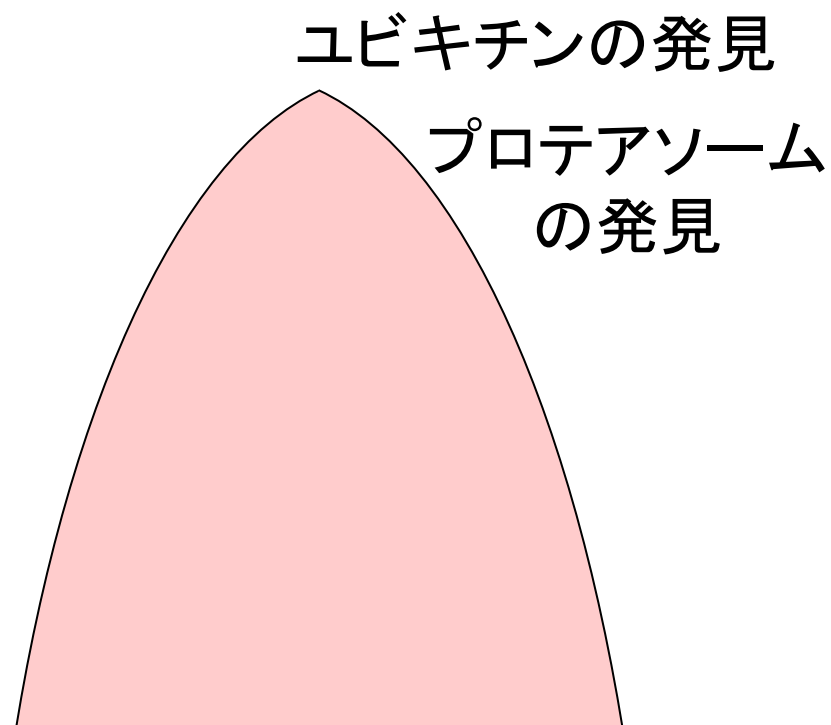




オートファジー研究



ユビキチン研究



モデル生物

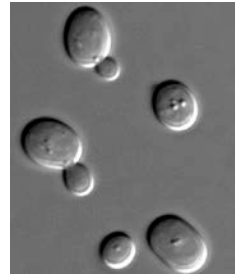
CC BY-NC-ND 3.0
Copyright © 2014 NBRP-Silkworms.

- 大腸菌



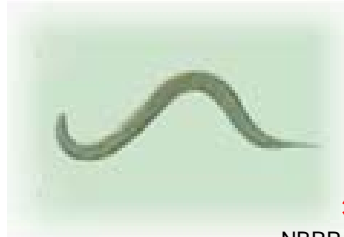
国立遺伝学研究所/NBRP *

- 酵母(出芽酵母、分裂酵母)



Wikipedia

- 粘菌



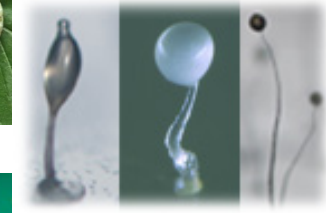
NBRP *

- 線虫



NBRP *

- 昆虫(ショウジョウバエ、カイコ)



NBRP *



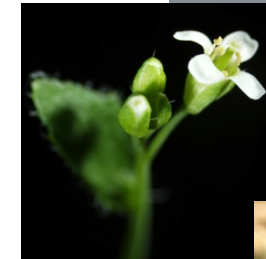
* NBRP

- アフリカツメガエル

- 魚類(ゼブラフィッシュ、メダカ)



* Image by Azul, from Wikimedia Commons



CC BY-NC-ND 3.0
photograph by T.Sato and K.Yoshida,
Copyright NBRP-Medaka.

- 植物(シロイヌナズナ、イネ)

Image by Sui-setz, from Wikimedia Commons
CC BY-SA 3.0

- 哺乳類(マウス、ラット、サル)



* NBRP



* NBRP

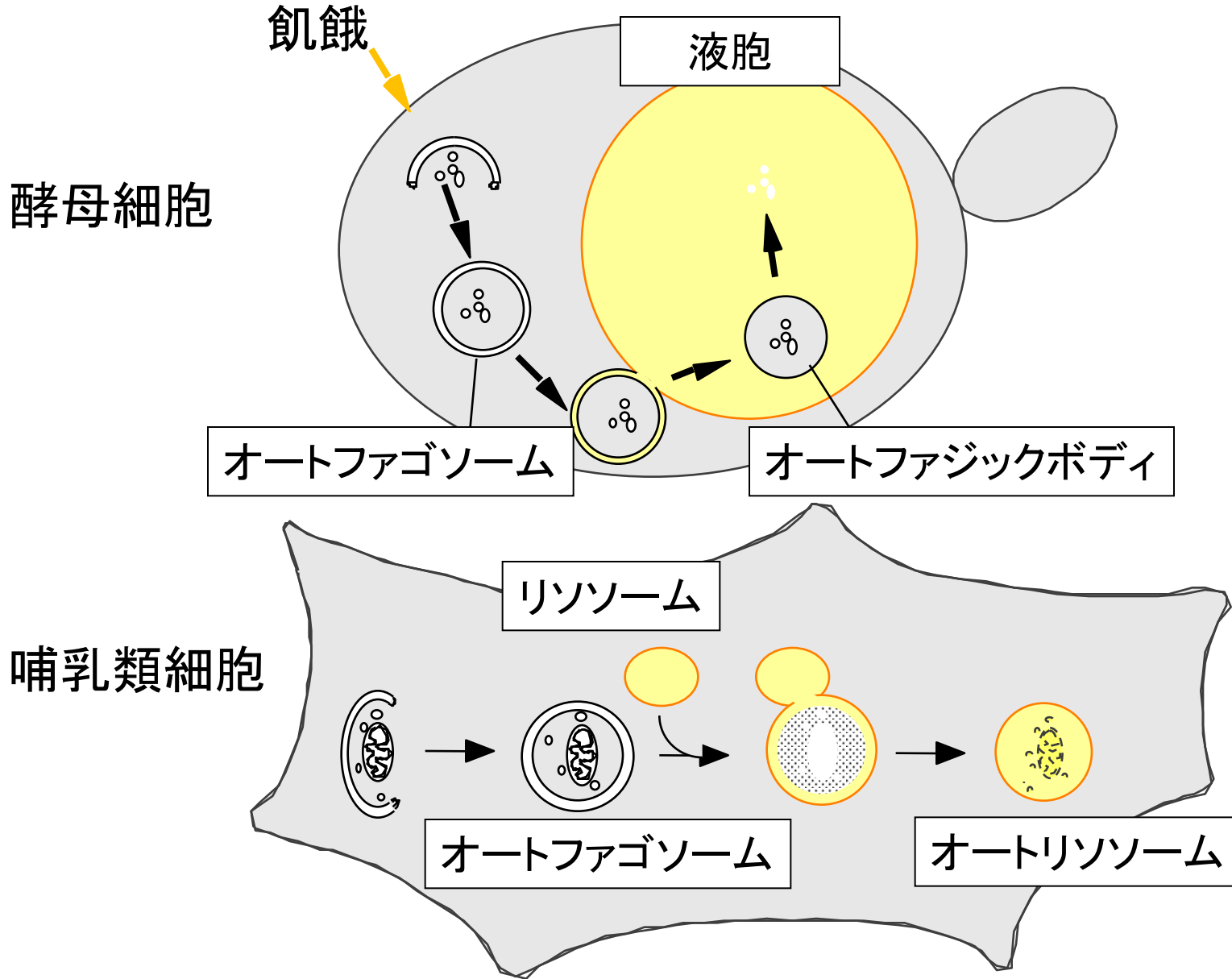


NBRP *

*"NBRP"のクレジットがある写真は、ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)よりご提供いただきました。

<http://www.nbrp.jp/>

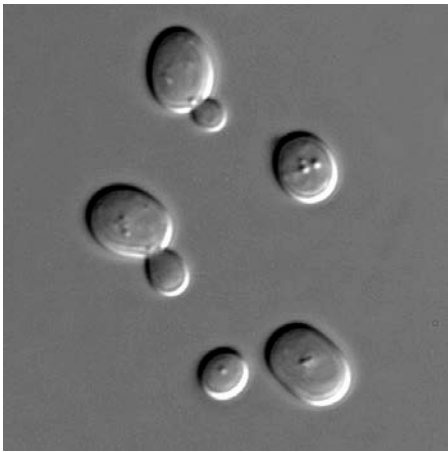
Takehige et al. 1991



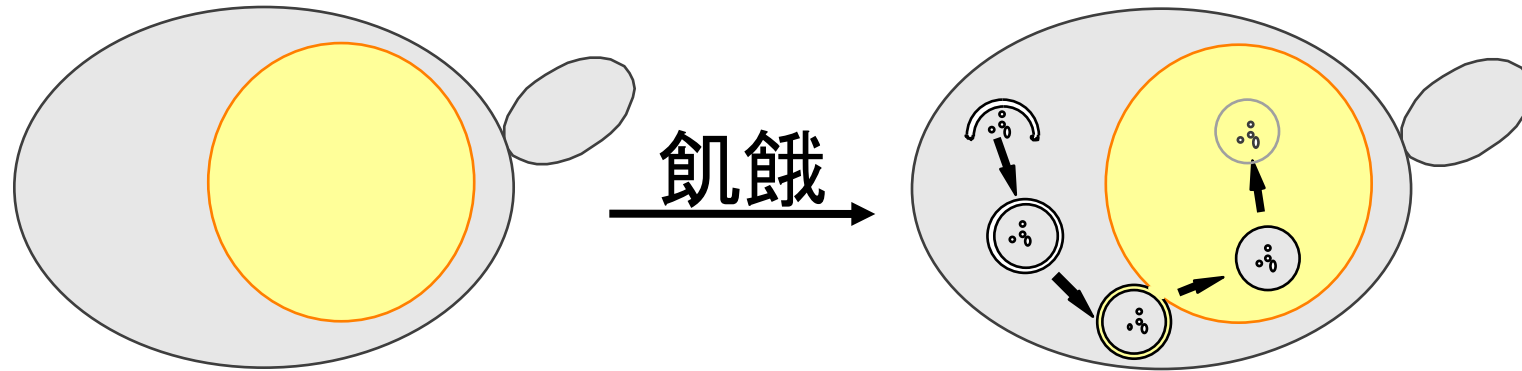
出芽酵母オートファジー

オートファゴソーム形成に必須な遺伝子

Tsukada & Ohsumi 1993



Wikipedia



哺乳類にも類似遺伝子

ATG1

ATG2

ATG3

ATG4

ATG5

ATG6

ATG7

ATG8

ATG9

ATG10

ATG12

ATG13

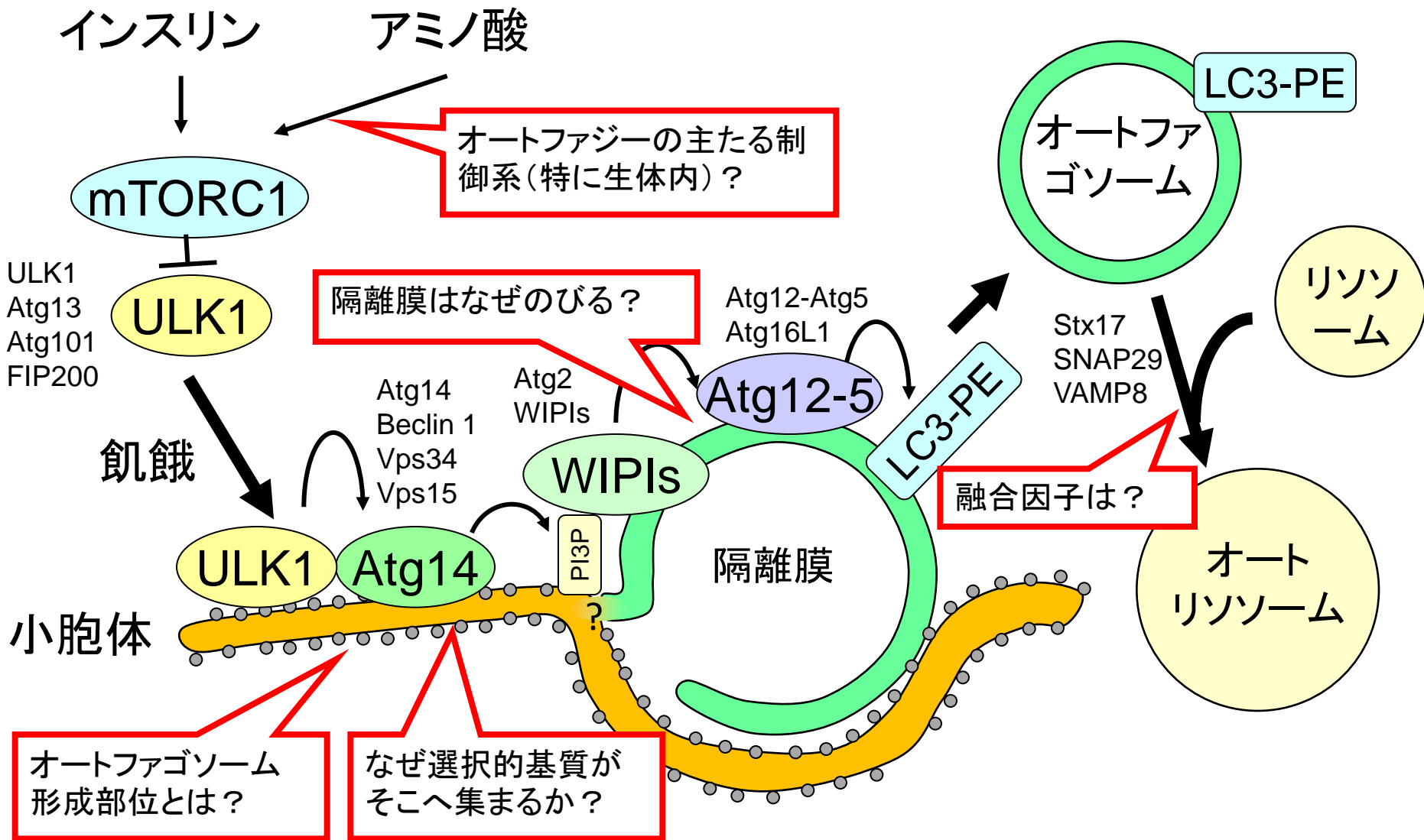
ATG14

ATG16

ATG17

ATG18

オートファジーの分子機構



発生学

免疫学

代謝学

神経科学

微生物学

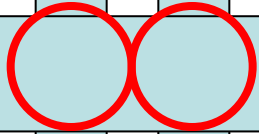
細胞周期・癌

抗加齢医学

細胞死

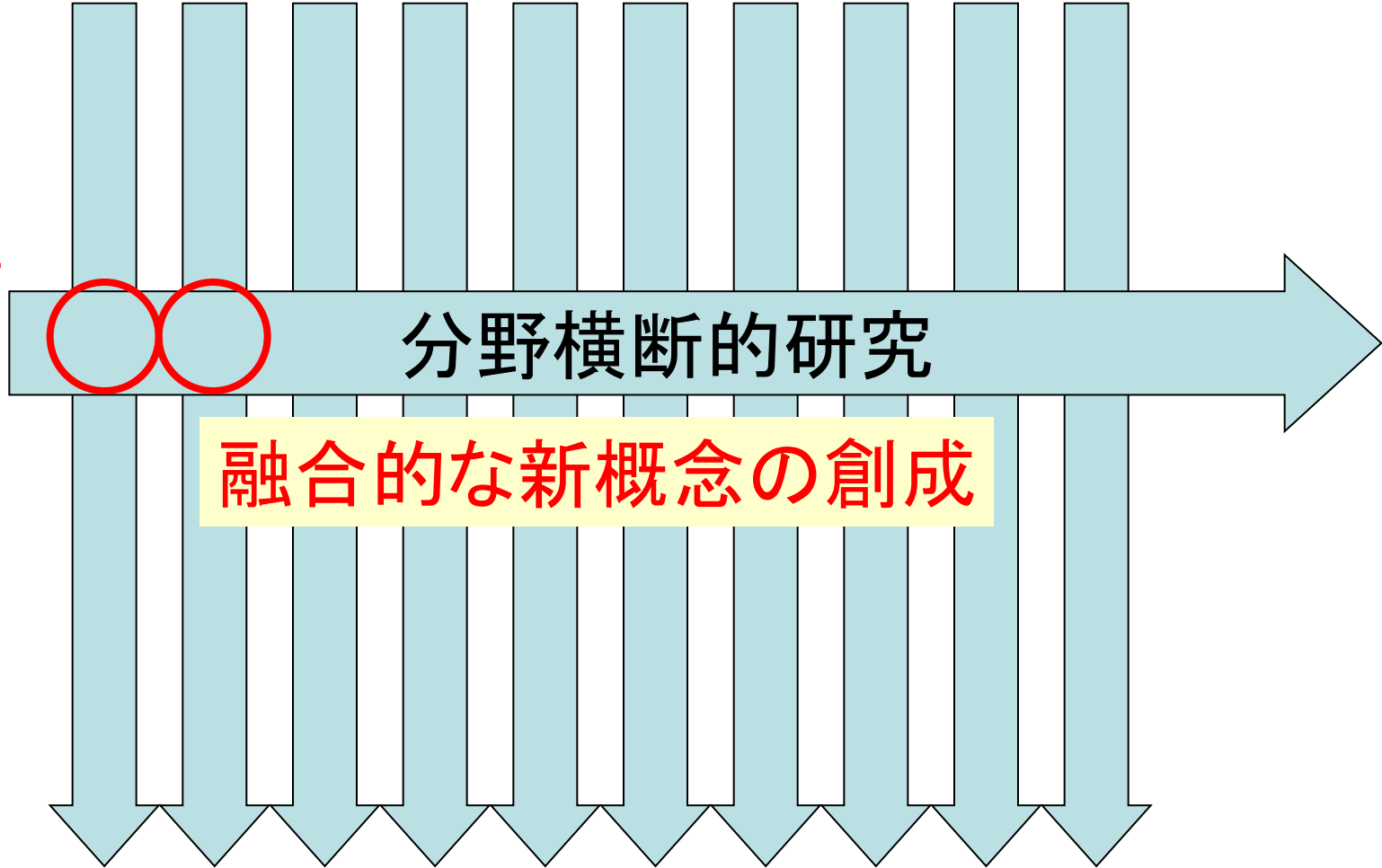
.....

タンパク質
分解



分野横断的研究

融合的な新概念の創成



水島昇・吉森保編
『オートファジー：生命をささえる細胞の自己分解システム』
化学同人、2012年

<http://www.kagakudojin.co.jp/book/b104152.html>

水島昇
『細胞が自分を食べる
オートファジーの謎』
PHPサイエンス・ワールド新書、
2011年

<http://www.php.co.jp/books/detail.php?isbn=978-4-569-80071-4>

『実験医学』 2013年6月号
Vol.31 No.9
命名から50年 オートファジーで解明した謎, 解明したい謎
細胞への栄養素供給・細胞内浄化のメカニズムと, ヒト疾患への関与
水島 昇／企画

<https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/book/9784758100960/>