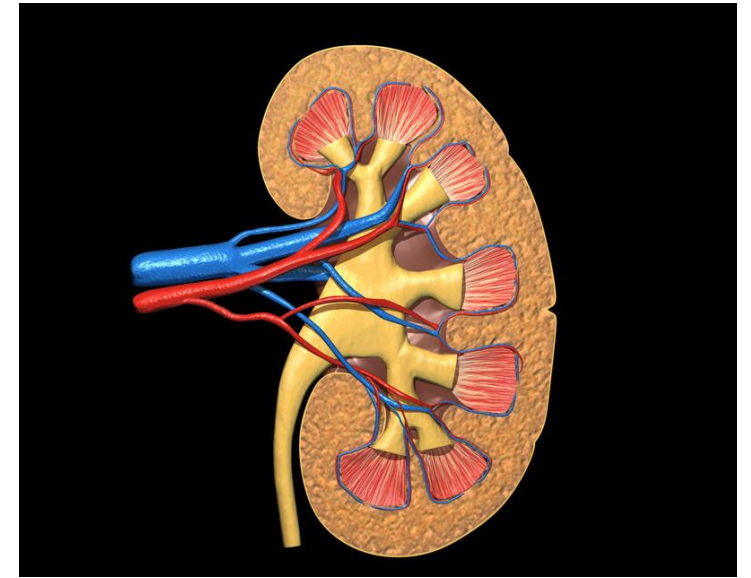




## オートファジー（自食作用）とは？

### オートファジーが体内でもたらすこと | メディカルノート (medicalnote.jp)

- オートファジーとは細胞内にある不要な物質を分解する仕組みのことです。自分で自分の細胞を包み込み分解することから「Auto：自ら」「Phagy：食べる」=自食作用ともいわれています。
- 細胞内の不要な物質を分解し、細胞内の恒常性を保つ重要な働きがあります。
- 特に、腎臓には活性酸素で傷ついたミトコンドリアが多く存在し、それが蓄積すると腎臓の炎症につながります。
- オートファジーは、細胞内で障害を受けたミトコンドリアの傷ついた部分を選択的に感知して分解します。
- オートファジーを効率よく細胞内で機能させるためには、分解の速度を上げ、リサイクルの効率を上げることが重要です。



[ミトコンドリアとは | 構造や機能をわかりやすく解説 | 生命系のための理工学基礎 \(rikei-jouhou.com\)](#)

# 老化抑制のためには「細胞ケア」が重要

## 第1部

オートファジーとはどのような仕組みで、老化とどう関わるのか

## ■ Profile 吉森保（よしもり たもつ）氏

大阪大学大学院生命機能研究科教授、医学系研究科教授、大阪大学名誉教授



生命科学者、専門は細胞生物学。医学博士。大阪大学理学部生物学科卒業後、同大学医学研究科中退、私大助手、ドイツ留学ののち、1996年オートファジー研究のパイオニアである大隅良典名誉教授（2016年ノーベル生理学・医学賞受賞）が基礎生物学研究所でラボを立ち上げたときに助教授として参加。10年から現職。17年大阪大学名誉教授の称号授与。18～22年生命機能研究科長。13年文部科学大臣表彰科学技術賞、19年紫綬褒章。著書に『LIFE SCIENCE（ライフサイエンス）長生きせざるをえない時代の生命科学講義』（日経BP）、『生命を守るしくみ オートファジー』（講談社）などがある。

# 老化抑制のカギを握る「オートファジー」

- 「老化は止められない」「年をとると病気になりやすくなるのは仕方ない」と思っている人は多いだろう。
- しかし、近い将来「老化をあきらめなくてよい」時代が来るかもしれない。
- 現在、老化抑制の研究が世界中で進められているが、その中でもカギとなる要素として注目されているのが「オートファジー」だ。
- これは、細胞が自分の力で自分を新品にする機能のこと。
- 研究をリードする大阪大学栄誉教授の吉森保氏は、オートファジーを活用した老化抑制は、すでに科学の射程圏内にあると考えている。

オートファジーとは、

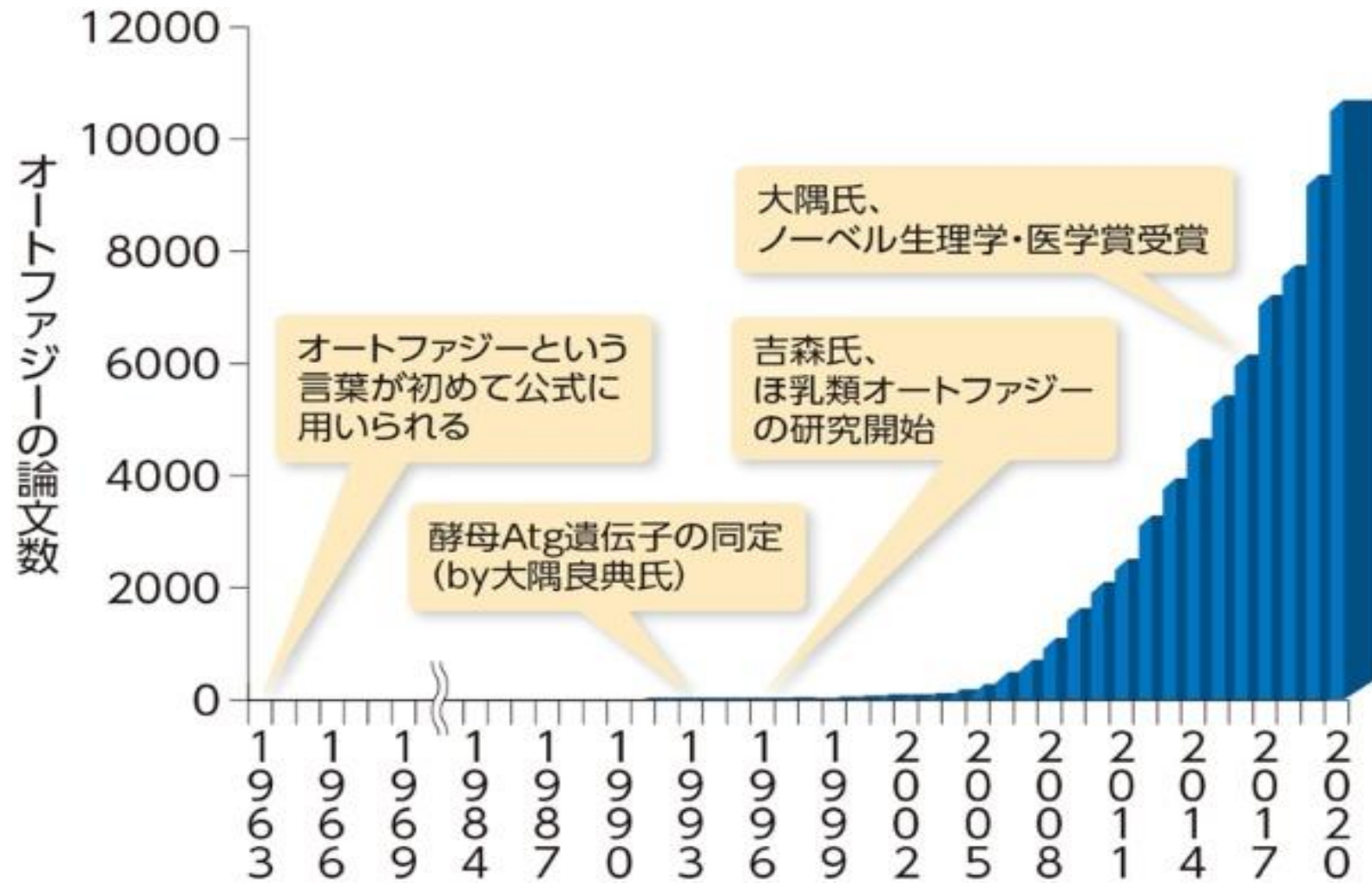
- ギリシャ語の「オート（自分）」と「ファジー（食べる）」を組み合わせた言葉で、訳すと、「自食作用」。
- わかりやすく言えば、『細胞が自分の力で自分を新品にする機能』のこと。
- 細胞内で、細胞が自分の中身を食べて壊して新しい細胞の材料を作り出すという、とても経済的なシステムである。
- これは、人間の体に約37兆個ある細胞のほぼすべてで起こっている生命現象である。
- したがって、オートファジーの機能が滞りなく維持され、細胞の健康が守られれば、老化はスローダウンするはずだ。

# アンチエイジングの限界

- これまでは、紫外線や糖化、活性酸素など、老化を促進する個々の要因に対する対症療法的なものであったこと、そして、その多くは細胞に何らかの成分を“補う”ものだった。
- しかし、細胞に栄養を与えたとしても、その細胞自体が弱って機能が低下した状態では期待する効果はなかなか得られない。

[アンチエイジングとはどんな意味か解説！  
老化を遅らせる方法がある？ | お食事ウェブマガジン「グルメノート」 \(gourmet-note.jp\)](#)

# オートファジー研究はこの十数年で一気に進展



大隅 良典教授  
日本の生物学者  
(分子細胞生物学)



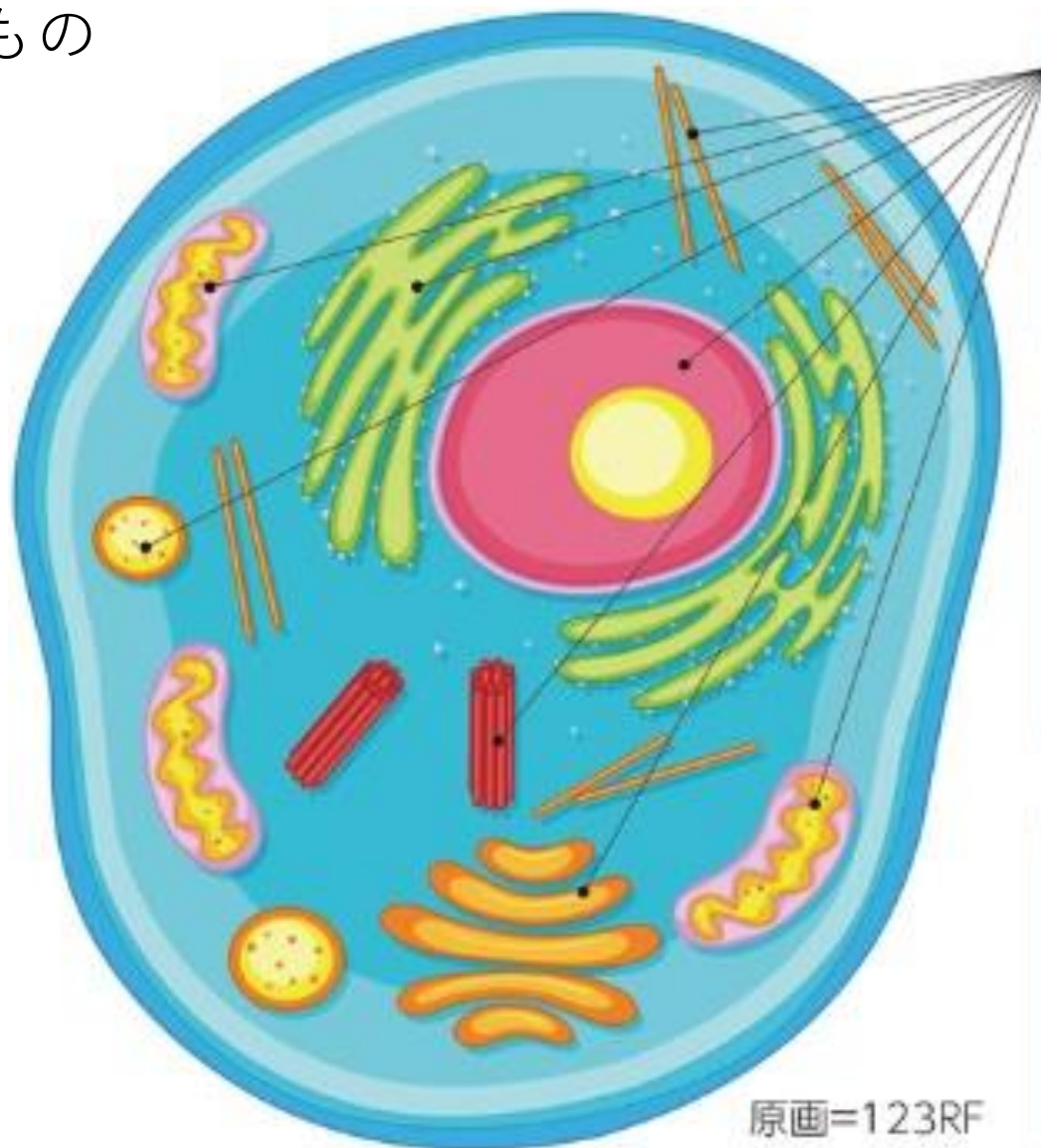
# 細胞とは

- 細胞は生命の基本単位である。
- 細胞は1個で生きることができ、分裂して増える。
- 細胞の中では代謝が行われている。
- 人間は37兆個の細胞からできていて、その一つひとつに全遺伝情報が入っている。
  - つまり、皮膚でも目でもどこかの細胞を1つとってきて培養すれば、一人の人間を作ることが原理的にはできるはず。
  - IPS 細胞は、その可能性を示した。しかし今はまだ人の部品を再生できるが、人全体を作ることにはできていない。
- 病気も老化も細胞で起こり、健康であるためには細胞が健康であることが必要である。

細胞の中は、人間社会の構造とよく似ている。

- 細胞の中には、ミトコンドリアや核と呼ばれる細胞小器官（以下、オルガネラと呼ぶ）がある。
- これらは、人間社会で工場や発電所、病院といった施設にあたる。
- そうした施設には、働く人やモノを作るのに必要な資材が必要だが、細胞の場合は、タンパク質が人や臓器を作る資材に当たる。
- 数万種類のタンパク質には、病原体をやっつける兵士、間違いを見つける校閲係など、それぞれ役割を持って働いているものもある。

細胞の中は「人間社会」  
のようなもの



**細胞小器官(オルガネラ)**  
ミトコンドリア、核など  
細胞内の臓器のようなもの  
⇒発電所、病院、工場のような施設

**タンパク質**  
細胞やその中身を形作る主な分子  
⇒各施設や社会で働く人、  
施設の建築資材のようなもの

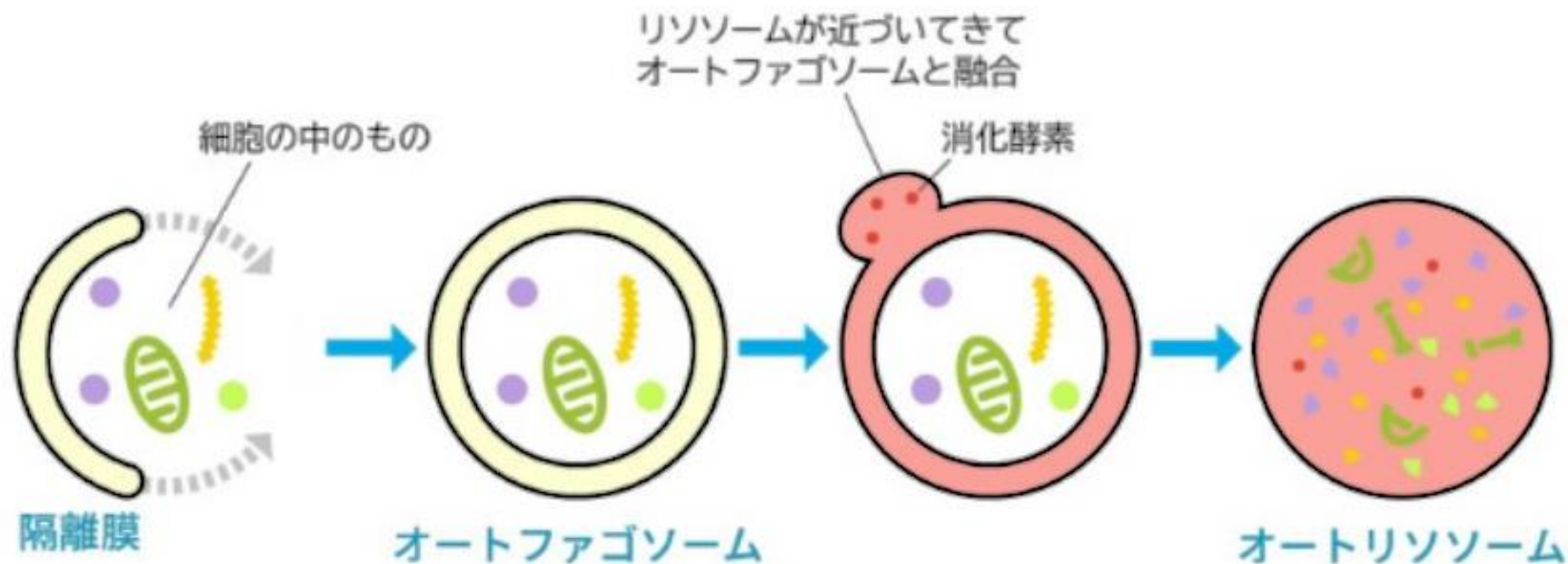
**オルガネラやタンパク質  
などを結ぶシステム**  
オートファジーなど  
⇒交通システムのようなもの

原画=123RF

# 細胞のリサイクル

- オートファジーは、細胞の中のあちこちで常に起こっている回収、分解、リサイクルのシステム。
- その担い手になるのは直径 $1\mu\text{m}$ （100万分の1m）の「オートファゴソーム」というオルガネラだ。
- オートファゴソームは変幻自在な性質を持ち、細胞の中に膜状のものとして出現すると、タンパク質やミトコンドリアなど自分の周辺にあるものを包み込みながら、どんぶり状、つぼ状と形を変えていく。
- 最後につぼの口が閉じて包み込んだものを完全に閉じ込める。
- 次に「リソソーム」という分解工場の役割を持つオルガネラ（消化酵素を持つ袋状の細胞小器官）と近づき、両者が融合して「オートリソソーム」となる。
- すると、**リソソームの持つ消化酵素によってタンパク質やミトコンドリアなどが消化され、例えば、タンパク質の消化でできたアミノ酸を細胞は再びタンパク質の合成に使ったりエネルギーにしたりする。**

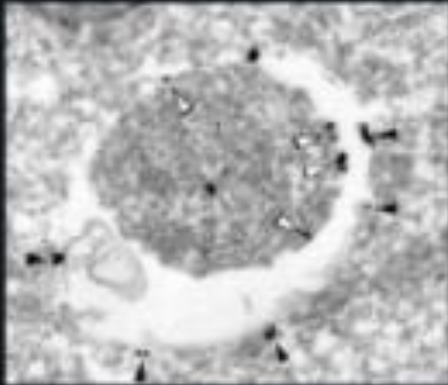
## 細胞の中にあるものを回収、分解、リサイクル



細胞の中に膜状のものが現れ、それがどんぶり状、つぼ状と形を変えながら周囲にあるタンパク質やオルガネラを包み込み、オートファゴソームとなる。オートファゴソームと分解工場の役割を持つリソソームが融合してオートリソソームとなり、その中身を消化して再利用していくのが「オートファジー」の仕組み

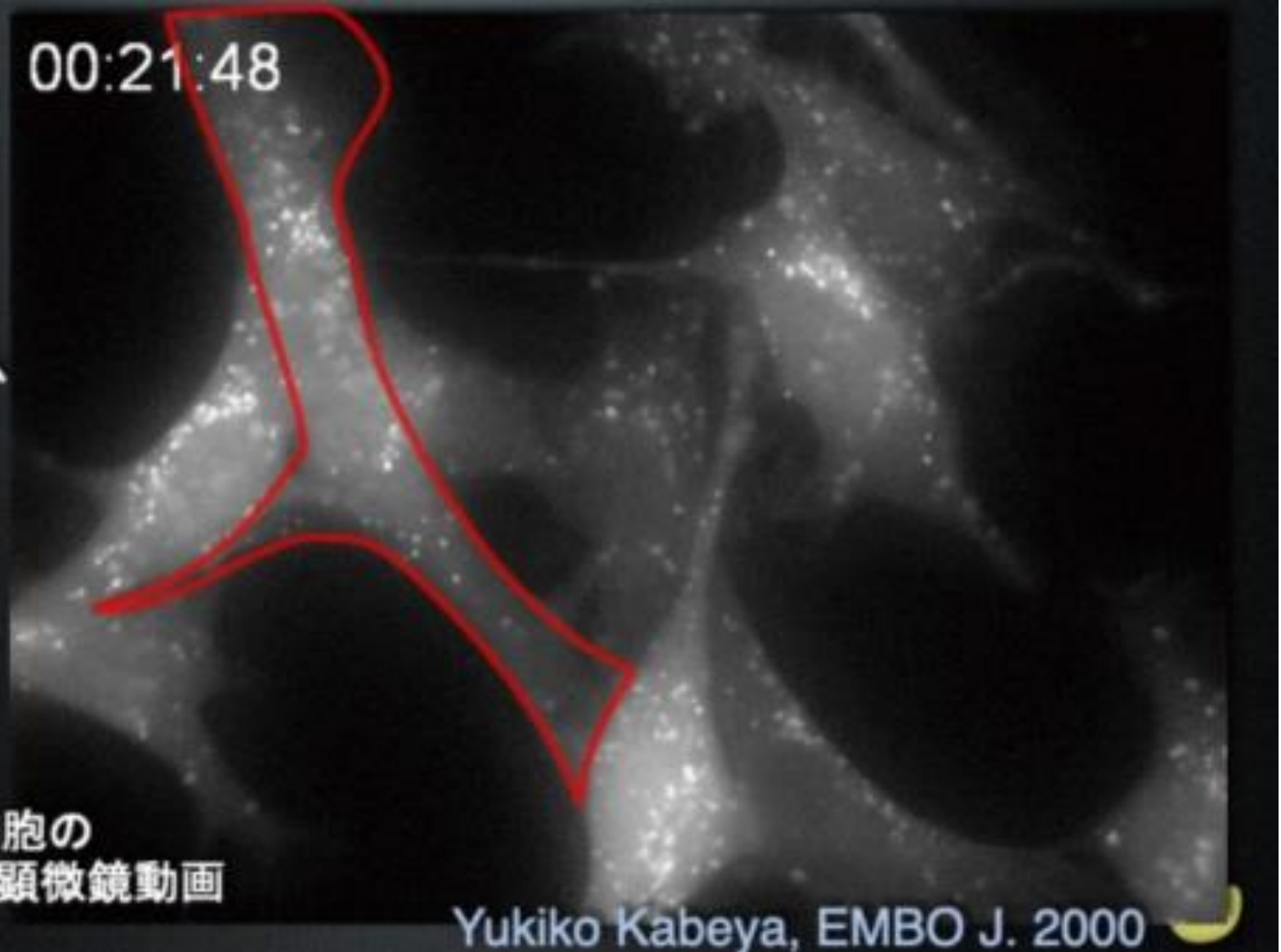
## オートファジーの役割の一つ

- 細胞が、飢餓状態のときに栄養を作り出すこと
- マウスの細胞を飢餓状態にすると、細胞は生き延びようとしてオートファジーを起こし、それによって作られたアミノ酸などをエネルギー源にする。
- オートファゴソームにくっつくタンパク質を発見し、そのタンパク質を光らせる技術を使うことで、写真が撮れた。
- 赤い線で囲んだのが一つの細胞で、その中で、オートファジーが起こっている部分が光っている。
- 画面左上の電子顕微鏡断面画像には、オートファゴソームが細胞の中身を包み込んでいる様子が写っている。



オートファゴソーム  
の電子顕微鏡写真

00:21:48

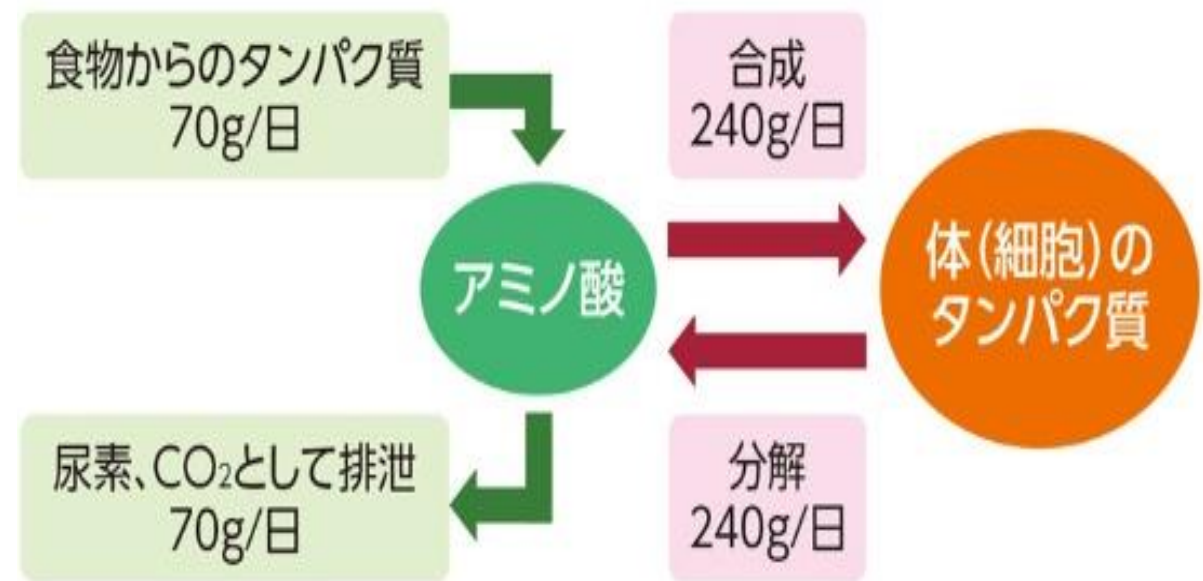


飢餓状態にした細胞の  
LC3の蛍光ビデオ顕微鏡動画

Yukiko Kabeya, EMBO J. 2000

# オートファジーの役割

- 栄養を作り出す
  - 飢餓状態になったときに自らを分解しエネルギーを作り出す働き
- 細胞内の新陳代謝を行う
  - 1日の食事からとれるタンパク質は70gほどで、少ない。
  - 新陳代謝に必要なタンパク質は、オートファジーにより、240gのタンパク質を分解し、同量を合成している。
  - 細胞の見た目は変わらないのに中身はどんどん入れ替わっている。





# オートファジーの役割（2）

- 体にとって有害な物質を「狙い撃ち」して除去する
  - 有害物質は、感染症の原因となる病原体や、病気の原因になるタンパク質の塊などだ。
  - 例えば、神経細胞の中にタンパク質の塊ができると、神経の働きが阻害されて、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳の病気が起こる。
- また、壊れたオルガネラ（ミトコンドリアやリソソーム）もオートファジーが狙い撃ちして除去する。

細胞の中に現れた有害なものを狙い撃ちで隔離除去する



# 痛んだ皮膚の再生は、

- 痛んだ皮膚のあとに新しい皮膚ができるのは、細胞そのものが作られる新陳代謝で、中身が入れ替わるオートファジーによる新陳代謝とは違う。

# 老化抑制のカギを握る「オートファジー」 最新研究で見えてきたその驚異の機能

- 2009年に、オートファジーの働きにブレーキをかけるタンパク質「ルビコン」があることを、吉森教授が世界で初めて発見した。
- このルビコンは、年を取ると多くの臓器で増えてしまうことから、老化のスイッチをオンにする重要な因子と考えられている
- 寿命を延長する効果があるものには、寒冷環境、カロリー制限、生殖細胞除去、ミトコンドリア機能抑制などがある。しかし、『なぜか』ははっきりしていない。
- 老化にはさまざまな要素が関わるのでオートファジーだけですべてが決まるわけではないが、オートファジーも寿命延長に関わっていると考えていい。
- 吉森氏は、細胞の新陳代謝を促し細胞の健康を維持することによって、老化を制御できる「細胞ケア」を提唱している。

# オートファジーは 60代以降にその働きが低下

## 第2部

オートファジーとは、私たちの体の全身の細胞の内側で少しずつ行われている、回収、分解、リサイクルのシステムで、ざっくり言えば「細胞が自力で自分を新品にする機能」

# オートファジーの働きの低下

- 人間の場合、何歳でオートファジーの働きの低下するかは正確にはわかっていないが、動物の場合、生殖年齢を過ぎるとオートファジーがガクンと低下し、その年齢をヒトに換算すると60歳ぐらいなのだ。
- また、免疫抗体を作る力の低下や、がん、アルツハイマー病、パーキンソン病など、オートファジーと関連する病気になる確率が、いずれも60代以降に高くなることにも、オートファジーの低下がかかわっていると考えられる。



オートファジーの働きの低下は年齢とともに低下する（画像はイメージ=123RF）

# ルビコン

- ルビコンは、オートファジーが活性化しすぎないようにその働きにブレーキをかけるタンパク質である。
- オートファジーが活性化しすぎると、色々なものを分解しすぎてしまう。それを止めるためにこのルビコンは存在する。
- オートファジーに関わるタンパク質は、ルビコン以外にも30個以上見つかったているが、ほとんどがオートファジーを活性化する“アクセル役”だ。
- オートファジーにブレーキをかけるタンパク質はルビコンを含め、数種類しか見つかっていない

# ルビコンの作用

- 脂肪肝になったマウスの肝臓を調べると、ルビコンが増えていることを突き止めた。
- 次に、ルビコンを作れなくしたマウスは脂肪肝にならないことを見いだした。
- すなわち、ルビコンが増えるとオートファジーが不活発になる。
- オートファジーが不活発になると、貴重なエネルギー源となる脂肪を肝臓にたまる。
- ルビコンが少なくなり、オートファジーが活発に働くと、脂肪を貯蔵する細胞小器官を分解してしまい、肝臓に脂肪がたまらない。

線虫、ショウジョウバエ、マウスの組織では、加齢に伴いルビコンが増加する。

そしてルビコンをなくした線虫では、寿命が1.2倍に延びることがわかった。

1.2倍とは、例えば80歳の寿命が96歳に延びるようなものだ。





# ルビコンを抑止すれば、寿命は長く、老化による活動力低下を予防できる

- 年をとると線虫はゴニョゴニョと動き回れなくなるのだが、ルビコンをなくしてオートファジーがさかんに起こるようにすると、年をとってからも、通常の約2倍も激しく動き回るのだ。
- 人間でいえば、80歳を超えてフルマラソンを完走できるような状態になったのだ（吉森氏）。
- すなわち、加齢に伴ってルビコンが増えると、オートファジー低下が始まる。逆に言えば、ルビコンを抑制できれば、オートファジーが活発になり、寿命の延長や老化による活動力低下を予防できる可能性があるといえる。

年をとるとルビコンが増えてオートファジーが低下



ルビコンを抑制するとオートファジーが活性化



# オートファジーが関係すると考えられている病気

オートファジーはがん細胞発生の原因になる遺伝子のコピーミスを防いでいる可能性がある。

ただし、がんになってしまうと、がん細胞は自分が生き延びるためにオートファジーを利用するから、オートファジーは止めたほうがいい。

例えば、がんは転移するときには血管から離れて組織の中に潜り込む。

そのため血管からは栄養を得られなくなるので、オートファジーによって自分で栄養を作ることによって生き延びることができる。

そこで米国では、発がん後にがん細胞のオートファジーを止める薬が治験段階まで進んでいる。



# 細胞の若返り機能「オートファジー」は 60代以降、急速に衰える

- ウイルスは自分で増えることができないので、生き物の細胞に侵入し、その細胞の仕組みを利用して増えるという戦略をとっている。
- **ポリオウイルスは、オートファジーを利用して増える** 寄生虫のような性格を持っている。
- **HIV（ヒト免疫不全ウイルス）や新型コロナウイルスは、オートファジーの働きを妨害して自分の身を守っている。**
  - もし妨害の仕組みがわかれば、“妨害を妨害する”ことによって重症化を防ぐことができるかもしれない。

## 老化はあえてプログラムされた仕組みではないか

- オートファジーには細胞の恒常性（健康）を維持する働きがある。そして年をとるにつれ、オートファジーを抑制する「ルビコン」が体内で増える。このことから吉森氏は、「**老化はあえてプログラムされた仕組みではないか**」と考えている。
- 自然界には、老化しないハダカデバネズミ、アホウドリといった生き物や、死なない生物であるベニクラゲが存在する。
- 老化や死が生き物の『必然』でないならば、人類はあえて老化することを選択したのではないか、そう考える生命科学者はたくさんいる。
- 実験で証明することはできず、推測ではあるが、人間が老化するのは進化の過程で「老化するほうが有利だったから」ではないかと吉森氏は言う。

## 生き物の進化は世代交代することによって起こる

- 確かに、人間が老化して死ななければ、あっという間に食糧難になるだろう。
- 生き物の進化は世代交代することによって起こるため、子孫を増やす必要がなくなれば、進化は止まるだろう。
- 進化しないと多様性は得られず、環境変化に適応できなくなるだろう。だから、人類はあえて老化することを「選択」したのではないかというのだ。
- **年をとるとオートファジーの働きを止めるルビコンを作る遺伝子のスイッチが入る**、ということからも、老化はプログラムされたものという考え方ができる。

## スイッチのありかがわかれば、解除も可能だ

- 実際に解除するかどうかは賛否が分かれるだろう。
- 人間が科学を手に入れたのは、進化して大脳が発達したがゆえだ。
- 多くの人が望む限り、また地球を滅ぼしたりしない範囲においては、科学の力を使って老化をコントロールすることは、諦めずに挑戦すべきことではないか。
- もしかしたら10年後ぐらいには老化を抑制する医薬品が登場するかもしれない。老化抑制が実現可能なものとなったとき、私たちは何を選ぶのか、どう生きたいのか、正しい情報を集め、真剣に考えたいところだ。

私たちの体に備わるオートファジー機能を  
なるべく落とさず維持していくために、  
今日からできる「5つのこと」

## 第3部



# 揚げ物は食べすぎ注意！ 細胞の若返り担う 「オートファジー」維持の5つの対策

1. 脂っこいものはとりすぎない
2. 腹八分目にする
3. 空腹状態の時間をしっかり作る
4. 夜は満腹状態で眠らない
5. ウォーキングなど適度な有酸素運動をする

## オートファジーを維持できれば 健康寿命を延ばすことができる

- 「健康寿命」とは、文字通り、「健康上の問題で日常生活が制限されることがない期間」のこと。
  - 認知症や寝たきりになると、介護の必要が生じ、健康寿命はストップする。
- 最新の統計では、わが国の「平均寿命」と「健康寿命」には男性では8.73年、女性では12.07年の開きがあることがわかっている。
  - この開きは、「自由に動けず、病気とともに生きるかもしれない期間」を意味する。
  - 「たとえ寿命が延びても、晩年の8～12年を要介護や寝たきりの生活として送るのは、本人にとっては苦しいこと。
- この期間をなるべく短くし、平均寿命に近づけられないか、というのが目指すところ。

## 平均寿命と健康寿命の推移



● 平均寿命 ● 健康寿命

## 人生100年時代というけれど

- お年寄りに長生きしたいですか？ と聞くと『イエス』と答える方は少ない。
- なぜなのか？
- それは調子が悪くなり病院に行くと、『もう年なんだから仕方がない』と言われることが多いからだ。仕方がない、なんて言われるとがっくりきてしまう。
- そんな状況をなんとか変えたい、というのが重要な社会課題です。
- 吉村教授は、今ただちに健康寿命を延ばすことは不可能だが、われわれの研究が積み重なっていけば、年齢だからとあきらめず、希望を持てる世の中を実現できると考えている。

オートファジーの研究の完成を待たずともできる対策  
それは「細胞をケアすること」

- オートファジーは、何をすれば活性化するのか、という観点で、世界中で研究が行われている。
- オートファジーが滞りなく行われるために実践するヒントにしたいたいのが、「食事」だ。
- 何を食べすぎないほうがいいのか、どのように食べたらよいか、といった「食事のとり方」がオートファジーに強く関わっていると吉森教授は話す。

脂っこいものは  
とりすぎない



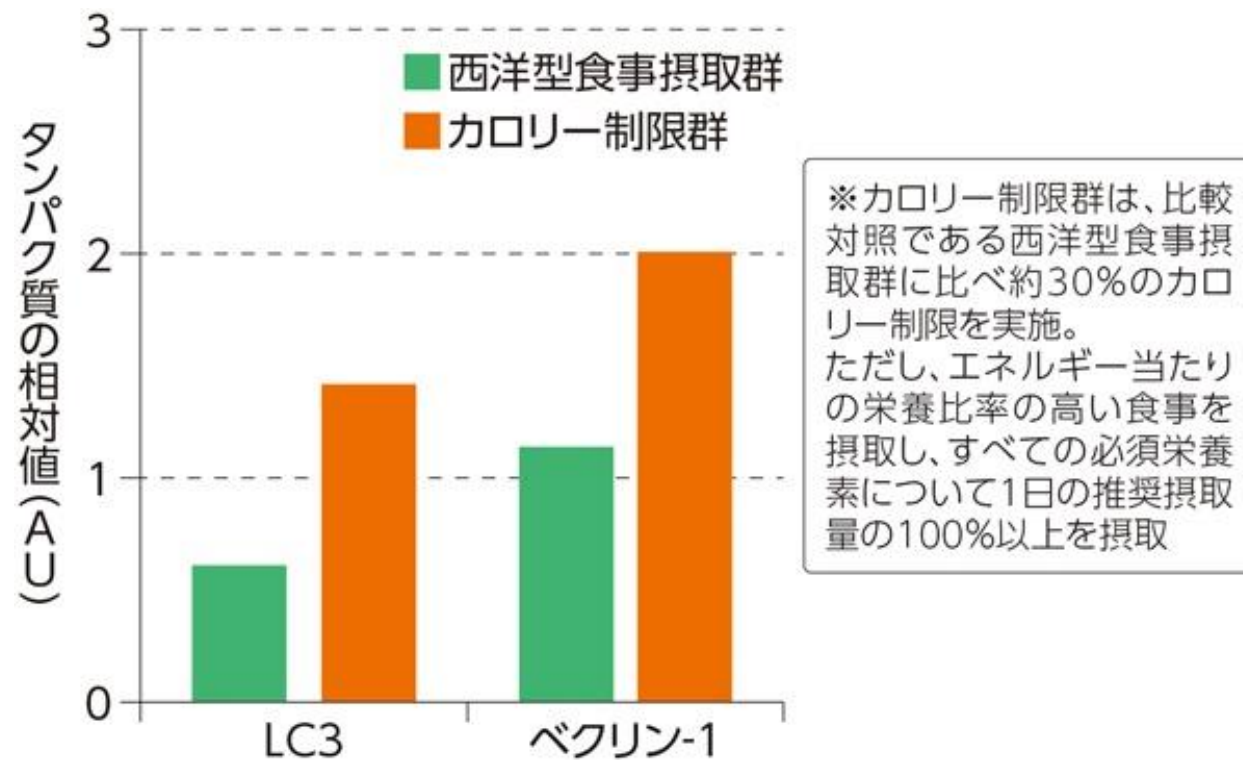
- 控えたほうがいいのは、高脂肪食。
  - 脂っこいものを食べすぎるとオートファジーにブレーキをかけるルビコンが増えて脂肪肝になる
- 動物性、植物性に限らず脂質のとりすぎは、オートファジーの働きを減らします。
  - ただ、脂質は細胞の周囲の細胞膜を作るなど、細胞の健康にとって欠かせないので、完全にカットすることはしないでください。揚げ物や肉の脂身はとりすぎないようにする、このくらいの意識でいい。

# 腹八分目にする

- 昔から言われてきた「**腹八分目**」も**オートファジーの維持に大事**だ。
  - 老化と寿命に関する研究で、カロリー制限が寿命を延ばすのに効果的だということが、線虫、ハエ、マウス、サルなどを対象にした研究で報告されている。
  - 血液中のアミノ酸が増えるとオートファジーが抑制され、逆に減るとオートファジーが活性化されることも知られている。
  - マウスの実験では、1、2日エサをあげないと、まず筋肉でオートファジーが活性化することが示されています。筋肉のタンパク質を壊して栄養を得ようとするからです。

# カロリー制限の効果

- カロリー制限食を3～15年間続けた人の骨格筋では、特にカロリー制限はせずに西洋型食事をとった人と比較してオートファジーに必要なタンパク質であるベクリン-1およびLC3タンパク質が多かった、という報告がある。
- これは、ヒトにおいてもカロリー制限がオートファジーを活性化することを強く示唆する報告と言える。





# 空腹状態の時間をしっかり作る

- 空腹状態もオートファジー活性を高めることがわかっている。
  - マウスの実験では6時間の絶食でオートファジー上昇が起こる。
  - 昼ご飯を通常量食べても、夕ご飯を食べるまでにしっかり空腹感を感じれば、オートファジーは活性化すると考えられる。
- もっと長時間断食すればオートファジーがすごく活性化するのでは、と極端な行為は、無駄。
  - 16時間の断食を推奨するような書籍も出ているが、断食は、断食明けの食事の後に血糖値が急上昇する血糖値スパイクを引き起こすリスクもあるので、勧められない。
  - お腹をすかせる時間をしっかり作る、あまり間食はしないという意識を持つことでオートファジーは維持される。

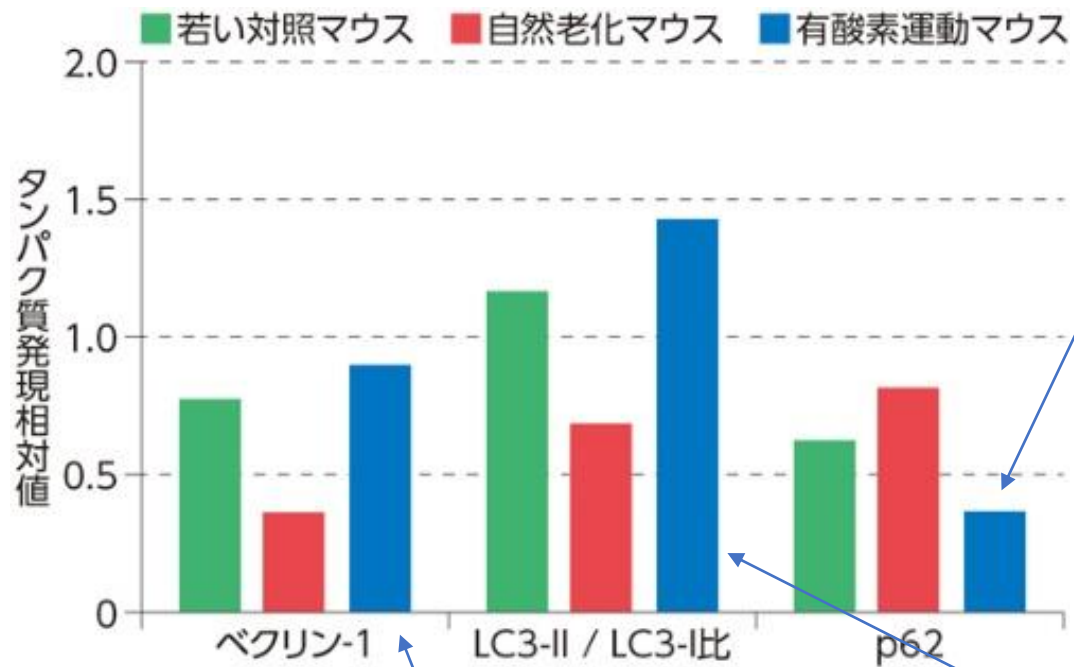
## 夜は満腹状態で眠らない

- 眠ることは健康の基本というが、オートファジーもまた睡眠と深く関わっている。
  - ショウジョウバエを用いた研究で、一日のリズムに沿って食事をとることと、夜間に絶食時間を設けることが、オートファジーの重要なファクターとなるという研究結果が発表されている。
  - つまり、夜眠っている空腹時にオートファジーは活性化する。
  - 昔から、食後すぐに寝てはいけない、と言われてきたとおりだ。

## ウォーキングなど適度な有酸素運動をする

- 運動は体に良いということは頻繁に耳にするが、運動はオートファジーにとっても重要で、動物実験では、有酸素運動によってオートファジーが活性化することがわかっている。
- ハーバード大学の研究チームは、加齢によって筋肉が減少することと、オートファジーの関係を研究。その結果、若いマウスに比べて老化したマウスでは骨格筋が萎縮し、オートファジーに必要なタンパク質が低下したが、生涯にわたって有酸素運動をしたマウスは老化しても骨格筋萎縮が抑制され、オートファジーに必要なタンパク質量が増えたことがわかった。

## ハーバード大学の研究



ベクリン-1は、オートファジーに必要なタンパク質で有酸素運動のマウスで増えている。

注目すべきはp62というタンパク質の変化量です。  
p62はオートファジーによって分解されることが知られています。  
老化したマウスではp62が増え、つまりオートファジーが抑制されたと考えられる一方、**有酸素運動をしたマウスではp62が減っており、オートファジーが活性化したことが示唆されます。**

LC3-IIなどは、オートファジー活性化の視標

# 納豆や味噌、チーズ、椎茸などのキノコ類に含まれる「スペルミジン」

- これは、タンパク質よりもサイズの小さいポリアミンという分子の一種
- スペルミジンは細胞や動物を用いた試験で、オートファジーを活性化することが確認されている。
  - 免疫抗体を作る能力が低下したお年寄りの免疫細胞にスペルミジンをふりかけると、再び抗体を作れるようになった、という報告がある。これは、少なくとも抗体を作る細胞では、老化は取り戻せるということの意味する。
  - 中国で行われた研究では、老化マウスにスペルミジンを口から与えると、オートファジーの指標となるタンパク質が増え、脳の神経栄養因子を高めて脳の老化を遅らせる可能性が示された。
  - スペルミジンは、私たちの体内の細胞でもアミノ酸を材料に合成されていますが、年をとるにつれ、作れる量が激減してしまうこともわかっている。

## 納豆、チーズ、赤ワイン、鮭… 身近な食材成分でも研究が進む

- お茶に含まれるカテキンや、ブドウや赤ワインに含まれるレスベラトロール、鮭、イクラ、エビなどに含まれる赤色の色素成分のアスタキサンチンも、オートファジーを活性化することがわかっている。
- ザクロやベリー類、ナッツ類に含まれるエラグ酸をとったときに腸内細菌によって作り出される「ウロリチン」という物質が、壊れたミトコンドリアを除去するオートファジーを促し、線虫の寿命を延長することや、動物の筋肉を増強することも報告されている。

スペルミジン	納豆、味噌、 チーズ、キノコ類	 
カテキン	お茶	 
レスベラトロール	ブドウ、赤ワイン	 
アスタキサンチン	鮭、イクラ、エビ	 
エラグ酸	ザクロ、ベリー類、 ナッツ類	 

ザクロやベリー類、ナッツ類に含まれるエラグ酸をとったときに腸内細菌によって作り出される「ウロリチン」という物質が、壊れたミトコンドリアを除去するオートファジーを促し、線虫の寿命を延長することや、動物の筋肉を増強することも報告されている。

お茶に含まれるカテキンや、ブドウや赤ワインに含まれるレスベラトロール、鮭、イクラ、エビなどに含まれる赤色の色素成分のアスタキサンチンも、オートファジーを活性化する

# 最後に

- 吉森教授は、オートファジー研究の成果を広く産業界で活用するため、2019年に大阪大学発のスタートアップ「AutoPhagyGO」（オートファジーゴー）を設立。サプリメントを企業と共同開発したり、記憶力や免疫力などを指標に効果の測定も行っていく予定だという。
- また、2020年には一般社団法人日本オートファジーコンソーシアムを設立、産学官一体となった情報発信や研究成果の事業化を進めている。
- 今後、オートファジーの低下を防ぐ薬剤や、オートファジーの働きを低下させるルビコンの阻害薬が完成すれば、一度にいろいろな病気が予防、治療できていく可能性があります。



易しい科学の話

2022年8月11日（木）

# 人の老化は オートファジーの衰え

終わり

吉岡 芳夫