

日本学士院賞 受賞者
大隅良典



専攻学科目 分子細胞生物学

生年月日 昭和二〇年二月九日

略 歴 昭和四二年 三月

同 四九年二月 東京大学教養学部基礎科学科卒業

同 四九年二月 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了

同 四九年二月 理学博士

同 四九年二月 米国ロックフェラー大学研究員

同 五二年二月 東京大学理学部助手

同 六一年 七月 東京大学理学部講師

同 六三年 四月 東京大学教養学部助教授

同 八一年 四月 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所教授

同 一六年 四月 大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所教授（現在に至る）

Higher Excited Electronic States of Directly Linked Porphyrin-Acceptor Dyads. N. Mataga, S. Taniguchi, H. Chosrowjan, A. Osuka, and N. Yoshida, *Photochem. Photobiol. Sci.* (Dedicated to Nobel Laureate Lord George Porter), **2**, 493-500 (2003).

[15] Low Frequency Vibrations and Their Role in Ultrafast Photoisomerization Reaction Dynamics of Photoactive Yellow Protein. H. Chosrowjan, N. Mataga, S. Taniguchi, M. Ueno, S. Yamachi, N. Hamada, M. Kumachi, and F. Tokunaga, *J. Phys. Chem. B*, **108**, 2686-2698 (2004).

[16] Ultrafast Charge-Transfer in the Excited States and Investigations into Fundamental Problems of Exciplex Chemistry: Early Studies and Recent Development. N. Mataga, H. Chosrowjan, and S. Taniguchi, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **6**, 37-79 (2005).

理学博士大隅良典氏の「オートファジーの分子機構と生理機能の研究」に対する授賞審査要旨

分子生物学では、セントラルドグマ確立以来、遺伝子発現すなわちタンパク質の「合成」のしくみの解明に多くの努力が割かれ、タンパク質の「分解」の問題は、受動的でそれほど大きな生物学的な意味を持たないのではなかと長らく考えられてきた。しかし近年、生命を持つ遺伝子の相当な部分がタンパク質やその複合体の分解に関わっており、分解も、合成に匹敵するほど大切であることが認識されつつある。生命が絶えざる合成と分解のバランスの上に成り立っていることから考えればむしろ当然のことであろう。五〇数年前に細胞内小器官「リソソーム」が発見されて以来、タンパク質の分解はこのコンパートメントの中で行われていると一般的に考えられてきた。しかし現在では、細胞内タンパク質分解は、ユビキチン／プロテアソーム系とリソソーム系の二つに大別することができ、両者が機能分担を行っていることが明確になっている。前者が厳密な識別に基づく選択性の高い分解であるのに対し、後者はむしろ非選

扱的でバルクな（大量な）分解を担っている。

リソソーム内に分解基質を送る過程は、自己を食すると言う意味の「オートファジー」とよばれる膜現象からなることが示されてきた。しかし様々な困難からその分子機構は全くの謎であった。大隅氏は、酵母細胞が栄養飢餓条件にさらされると、リソソームと相同な分解コンパートメントである「液胞」で大規模なタンパク質分解が誘導されることを顕微鏡観察によって発見した。そして、その後の電子顕微鏡による解析から、これが高等生物で知られていたオートファジーと同一の膜現象であることを証明した。次に、酵母の系の優位性を生かして遺伝学的な解析に取り組み、オートファジーに欠損を持つ多くの変異株を分離し、一四個の関連遺伝子（ATG遺伝子群）を同定することに成功した。その後に見られたオートファジーに必須の遺伝子が三個のみであることから、大隅氏らの当初の戦略が極めて優れていたことが窺える。

大隅氏は、引き続き、ATG遺伝子群のクローニングに着手し、それらがコードするタンパク質（ATGタンパク質群）を同定したが、ほぼ全てが新しい分子で、それらの機能の推定は困難であった。しかし、数年の間に大隅研究室ではこれらATGタンパク質に関する重要な発見がなされた。（1）Atg12がユビキチン様タンパク質で、二つの酵素Atg7、Atg10を介してAtg5と共有結合体を形成する。（2）

Atg8もユビキチン様タンパク質で、Atg7により活性化された後、Atg3に転移し、膜リン脂質の一つホスファチジルエタノールアミンと結合する。（3）Atg1はタンパク質キナーゼ活性を有し、この活性がオートファジーに必須であること、（4）Atg14は、オートファジーに必要な特異的PI3キナーゼと複合体を形成すること、などである。また、栄養飢餓の関知にTorと呼ばれるキナーゼが関わることも明らかにした（mTORは動物の栄養センシングに関連して注目されている）。

オートファジーの最大の謎は細胞質の一部やオルガネラをまず膜が取り囲んで隔離する膜現象にある。上記の反応系は全てこの過程（オートファゴソーム形成）に関わっている。オートファジーは真核細胞の基本的な機能の一つであり、発見されたATG遺伝子群は酵母からヒト、高等植物にまで広く保存されていることが明らかとなった。これらの機能解明は、オートファジーの機構解明に留まらず、細胞内の膜動態の分子機構を理解する上でも重要な知見を与えると期待されている。

オートファジーには未だ多くの謎が隠されているが、大隅氏らによるATG遺伝子群の同定を契機として、多くの生物種でオートファジーが確認され、また、タンパク質分解の破綻が様々な病気や老化などにも関わっていることが明らかになってきた。現代の人間社会

は資源のリサイクルシステムの構築が求められているが、細胞は自らのタンパク質を分解して必要なタンパク質を合成するという見事なりサイクルシステムを獲得したものと考えられる。オートファジーの重要性は、今後、細胞内有害物質の除去機構、細菌感染、抗原提示、老化など様々な形で明らかにされるであろう。

このように本研究分野の活性がいつそう高まる中、大隅氏は一貫してオートファジーの分子機構の解明に正面から取り組んでおり、他の追従を全く許さない研究を続けている。また、大隅氏は、Gordon Research Conferenceなど主要な国際会議から基調講演に招かれ、本分野における国際的なリーダーシップを発揮しており、平成一七年には藤原賞を受賞している。

主要論文

大隅氏には、一一三編の発表論文と複数の総説があるが、表題の研究に関する主要な論文を次に掲げる。

1. Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. (1992) Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutant and its conditions for induction. *J. Cell Biol.*, 119, 301-311.
2. Tsukada, M., and Ohsumi, Y. (1993) Isolation and characterization of autophagy-deficient mutants in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.*, 333, 169-174.
3. Baba, M., Takeshige, K., Baba, N., and Ohsumi, Y. (1994) Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: Detection of autophagosomes and their characterization. *J. Cell Biol.*, 124, 903-913.

4. Matsuura, A., Tsukada, M., Wada, Y., and Ohsumi, Y. (1997) Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene*, 192, 245-250.
5. Baba, M., Ohsumi, M., Scott, S. V., Klionsky, D. J., and Ohsumi, Y. (1997) Two distinct pathways for targeting proteins from the cytoplasm to the vacuole/lysosome. *J. Cell Biol.*, 139, 1687-1695.
6. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., George, M. D., Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. (1998) A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 395, 395-398.
7. Mizushima, N., Noda, T., and Ohsumi, Y. (1999) Apg16p is required for the function of the Apg12p-Apg5p conjugate in the yeast autophagic pathway. *EMBO J.*, 18, 3888-3896.
8. Kirisako, T., Baba, M., Ishihara, N., Miyazawa, K., Ohsumi, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. (1999) Formation process of autophagosome is traced with Apg8/Aut7p in yeast. *J. Cell Biol.*, 147, 435-446.
9. Kirisako, T., Ichimura, Y., Okada, H., Kabeya, Y., Mizushima, N., Yoshimori, T., Ohsumi, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2000) The reversible modification regulates the membrane-binding state of Apg8/Aut7 essential for autophagy and the cytoplasm to vacuole targeting pathway. *J. Cell Biol.*, 151, 263-275.
10. Kabeya, Y., Mizushima, N., Ueno, T., Yamamoto, A., Kirisako, T., Noda, T., Kominami, E., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. (2000) LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p is processed and localized in autophagosomal membranes. *EMBO J.*, 19, 5720-5728.
11. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimomishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kominami, E., Ohsumi, M., Noda, T., Ohsumi, Y. (2000) A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492.

12. Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., Tokuhisa, T., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. (2001) Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.*, 152, 657-668.
13. Suzuki, K., Kirisako, T., Kamada, Y., Mizushima, N., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2001) The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of *APG* genes is essential for autophagosome formation. *EMBO J.*, 20, 5971-5981.
14. Suzuki, K., Kamada, Y., and Ohsumi, Y. (2002) Studies of cargo delivery to the vacuole mediated by autophagosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Develop. Cell*, 3, 815-824.
15. Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. (2004) In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell*, 15, 1101-1111.
16. Ichimura, Y., Imamura, Y., Emoto, K., Umeda, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2004) In vivo and in vitro reconstitution of Apg8 conjugation essential for autophagy. *J. Biol. Chem.*, 279, 40584-40592.
17. Yoshimoto, K., Hanaoka, H., Sato, S., Kato, T., Tabata, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2004) Processing of ATG8s, ubiquitin-like proteins, and their deconjugation by ATG4s are essential for plant autophagy. *Plant Cell*, 16, 2967-2983.
18. Kuna, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., Ohsumi, Y., Tokuhisa, T., and Mizushima, N. (2004) The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*, 432, 1032-1036.

理学博士鈴木厚人氏の「反ニュートリノ 科学の研究」に対する授賞審査要旨

鈴木厚人氏は、初期の段階からカミオカンデ、スーパーカミオカンデ検出装置の感度向上に力を尽くし、超新星SN1987Aからの反電子ニュートリノ、太陽からの電子ニュートリノ、および大気ニュートリノの検出に大きな貢献をした。次いで一九九四年に、神岡第三世代ニュートリノ実験装置として、一〇〇〇トンの液体シンチレーターを用い、水チェレンコフ装置では検出し難い低エネルギーニュートリノの観測を目指すカムランドを立案し、二〇〇一年に完成させ実験を開始した。

低エネルギー・ニュートリノは反応率が低く、検出器内の放射性不純物によるニュートリノ反応擬似事象を可能な限り取り除く必要がある。そのため、鈴木氏は実験チームを指揮し、高性能検出器、高発光量・高光透過率の液体シンチレーターとその容器を開発し、検出器内を自然界の放射能レベルの一〇〇億分の一以下という極低放射能空間に保つことに成功するなど、数々の技術的難題に取り組み、それらを解決し、カムランドをたくいまれな装置に仕立てた。