MITO RISING Educational Series

EPISODE 05 / 12 | PRIMARY HALLMARKS OF AGING

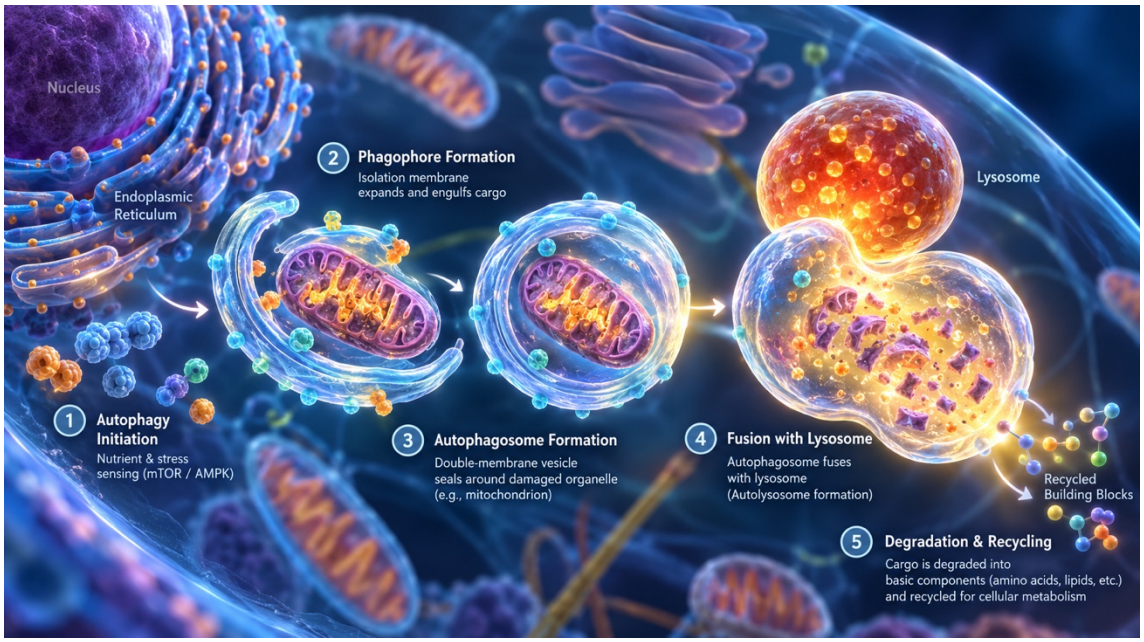
マクロオートファジー障害とは何か？

― なぜ細胞は、不要になったものを片づけ、つくり直す能力を失うのか？ ―

Disabled Macroautophagy: Cellular Recycling, Mitophagy, and the Failure of Renewal

2026 年 11 月 9 日 | Scientific Review & MITO RISING Perspective

武本重毅（Shigeki Takemoto, MD, PhD）
聚楽内科クリニック／MitoQure



はじめに｜生命は、壊れたものを再利用しながら生きている

私たちの身体を構成する細胞は、絶えず新しい物質をつくり続けています。

タンパク質が合成され、ミトコンドリアが更新され、細胞膜や細胞小器官も維持されています。

しかし、古くなったものや傷ついたものが、いつまでも細胞の中に残っていたらどうなるでしょうか。

異常なタンパク質は蓄積し、機能を失ったミトコンドリアが残り、細胞内の構造や代謝のバランスが乱れていきます。

そのため、生命には不要になった成分を分解し、その材料を再利用する仕組みが備わっています。

それが、**オートファジー（Autophagy）** です。

なかでもマクロオートファジー（Macroautophagy）は、タンパク質の凝集体からミトコンドリアなどの細胞小器官まで、比較的大きな細胞内成分を包み込み、リソソームへ運んで分解する仕組みです。

かつてオートファジーは、飢餓状態における細胞の生存機構として注目されていました。

しかし現在は、栄養不足への対応だけでなく、細胞内品質管理、免疫、炎症調節、幹細胞機能、組織の維持に関わる重要な過程として理解されています。

2023 年、López-Otín らはマクロオートファジー障害（Disabled Macroautophagy）を、老化の 12 の特徴の独立した一項目として追加しました。

なぜ、これほど重要視されるようになったのでしょうか。

そして、なぜ年齢を重ねると、細胞は不要なものを除去し、更新する能力を失っていくのでしょうか。

1. そもそもオートファジーとは何か？

Autophagy は、ギリシャ語の *auto*（自己）と *phagy*（食べること）に由来します。

日本語では「自食作用」とも呼ばれます。

しかし、自分自身を壊してしまうという意味ではありません。

オートファジーは、細胞内の不要な成分を分解・再利用することで、細胞を維持する重要な生命現象です。

主な働きは、損傷成分の除去、栄養の再利用、細胞小器官の更新、ストレスへの適応です。

オートファジーの三つの主要な形式

形式	主な仕組み
マクロオートファジー	二重膜のオートファゴソームで細胞内成分を包み、リソソームで分解する
ミクロオートファジー	リソソームや後期エンドソームの膜変形などによって、細胞質成分を取り込む
シャペロン介在性オートファジー（CMA）	HSC70 などが特定のタンパク質を認識し、LAMP2A を介してリソソーム内へ移送する

Episode 04 では、これらがタンパク質恒常性の維持に関わることを学びました。

今回の中心となるマクロオートファジーは、タンパク質以外の細胞成分も処理できます。

これが、2023 年の Hallmarks of Aging に独立した項目として加えられた理由の一つです。

2. マクロオートファジーは、どのように働くのか？

正常なマクロオートファジーでは、細胞内の一部を隔離膜が包み込み、オートファゴソームを形成します。

その後、リソソームとの融合を経て、内部の成分が分解されます。

分解によって生じたアミノ酸などは、再び細胞の代謝や物質合成に利用されます。



主要な制御分子

分子・複合体	主な役割
ULK1 複合体	オートファジー開始を調節
VPS34–Beclin 1 複合体	PI3P を生成し膜形成を支援
WIPI・ATG 群	隔離膜の形成・伸長
ATG5–ATG12–ATG16L1	LC3 脂質化などに関与
LC3/GABARAP ファミリー	膜形成や分解対象の選択・輸送に関与
p62/SQSTM1	ユビキチン化された分解対象などをオートファジー膜へ結びつける
リソソーム	酸性環境で内容物を分解する

このシステムでは、開始から最終的な分解までのすべての段階が正常に働く必要があります。

オートファゴソームが大量につくられていても、リソソームによる分解が機能しなければ、細胞内成分の更新は完了しません。

ここが、老化によるマクロオートファジー障害を理解するための重要なポイントです。

3. なぜマクロオートファジーは、老化の独立した Hallmark となったのか？

2013 年の *The Hallmarks of Aging* では、オートファジーは主としてタンパク質恒常性の維持に関わる機構として扱われていました。

しかし、その後の研究によって、オートファジーの役割がタンパク質の分解だけにとどまらないことが明らかになりました。

例えば、マクロオートファジーは、損傷したミトコンドリア、小胞体の一部、脂質滴、一部の細胞内病原体、タンパク質凝集体などの処理にも関与しています。

2023 年の *Cell* 総説は、マクロオートファジーが細胞小器官やタンパク質以外の巨大分子構造を処理できることを、独立した Hallmark とする根拠の一つに挙げています。

つまり、タンパク質恒常性の喪失とマクロオートファジー障害は、密接に関連していても同じものではありません。

Proteostasis はタンパク質の品質を維持する仕組みであり、Macroautophagy はより広い細胞内成分を分解・更新する仕組みなのです。

4. なぜ加齢とともにオートファジーが障害されるのか？

加齢によるマクロオートファジー障害は、単にオートファジー関連遺伝子の発現が低下することだけでは説明できません。

研究からは、複数の段階で機能異常が起きることが示されています。

① 開始シグナルの異常

mTORC1 や AMPK による栄養・エネルギー感知が乱れると、オートファジーの開始タイミングや強度が変化する可能性があります。

② オートファゴソーム形成の障害

ATG タンパク質、膜供給、細胞内輸送などの機能が変化すると、分解対象を適切に包み込めなくなる場合があります。

③ リソソーム機能の低下

オートファゴソームが形成されても、リソソームとの融合や、酸性環境での分解が十分に働かなければ、内容物は処理されません。

④ 分解成分の再利用不全

分解された物質を細胞の代謝へ戻す過程にも、輸送体や代謝制御が必要です。

したがって、オートファジー障害は、開始・輸送・融合・分解・再利用のどこでも生じ得ます。

2026 年 10 月の総説も、加齢によるオートファジーの変化には組織特異性があり、すべての臓器で一様に低下するわけではないことを論じています。

5. 2026 年の重要研究｜リソソームは単なる分解装置ではない

Nature Cell Biology｜2026 年 7 月 15 日

Lysosomes and lysosomal dysfunction in ageing biology

Steinhauser、Liu、Finkel らによる総説は、リソソームが老化の影響を受けるだけでなく、老化関連病態に能動的に関与する可能性を論じています。

特に次のような異常が挙げられています。

- リソソーム新生の障害
- 内腔の酸性化不全
- 加水分解酵素の機能低下
- リソソーム膜の損傷や透過性変化
- 損傷した細胞小器官の除去能力低下

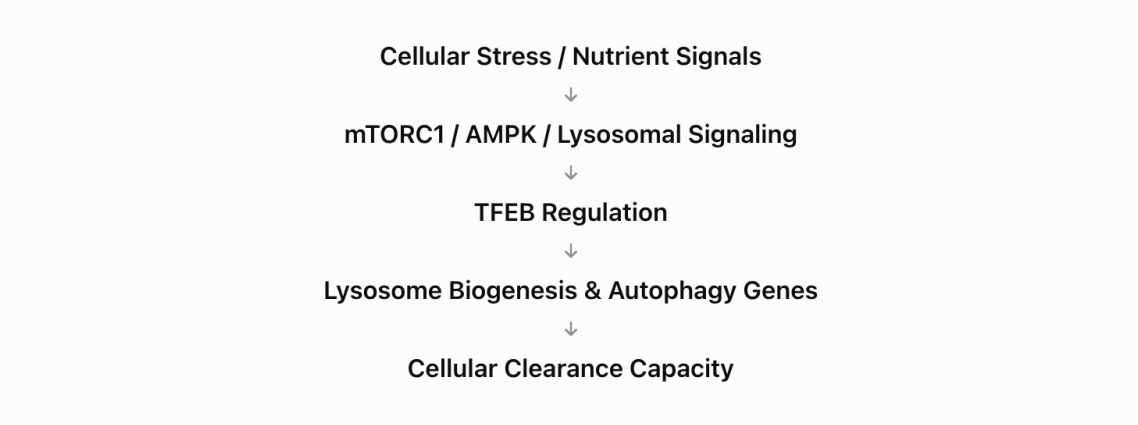
こうした変化は、細胞内の老廃物蓄積、炎症、細胞老化、神経変性、代謝疾患などに関連します。

TFEB｜リソソームとオートファジーを調節する転写因子

TFEB（Transcription Factor EB）は、リソソーム新生やオートファジー関連遺伝子群を調節する重要な転写因子です。

栄養状態が十分で mTORC1 が活性化されているとき、TFEB の核内移行は一般に抑制されます。

一方、飢餓などの条件では TFEB が核内へ移行し、リソソーム・オートファジー関連遺伝子の発現を促す場合があります。

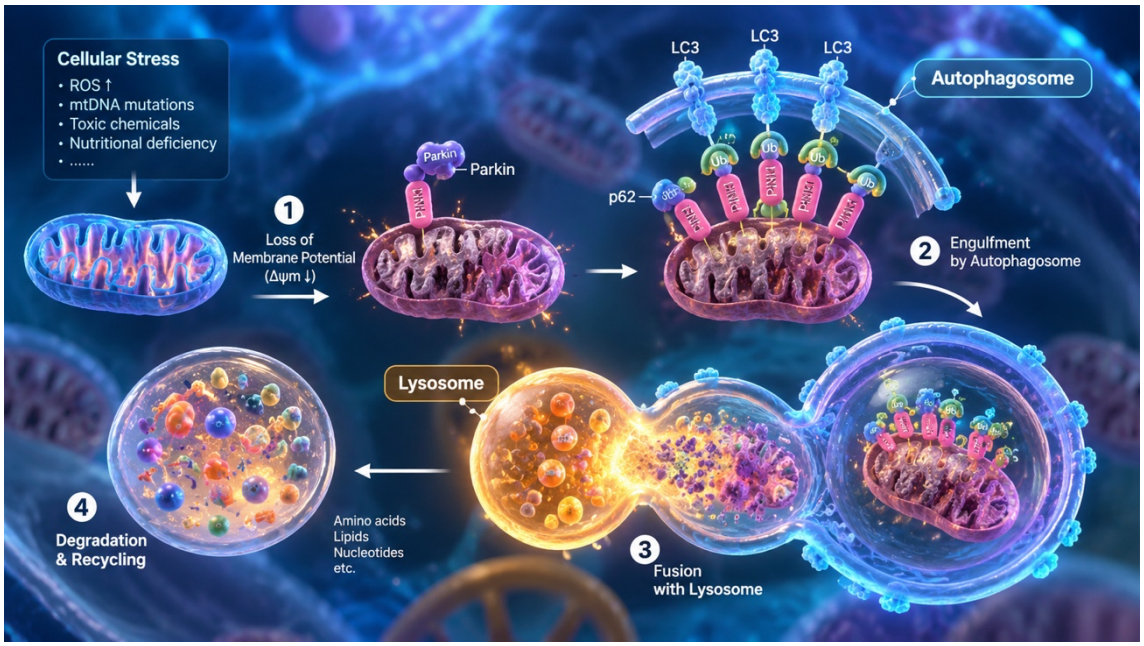


ただし、TFEB はマクロオートファジーの唯一の調節因子ではありません。関連経路の働きは栄養状態、細胞種、ストレスの強度などによって変化します。

6. マイトファジー｜傷ついたミトコンドリアを選択的に除去する

ここからが、ミトコンドリア回復医療と最も深くつながる部分です。

マイトファジー（Mitophagy）は、損傷したミトコンドリアや不要になったミトコンドリアを選択的に分解する仕組みです。



代表的な経路が PINK1–Parkin 経路です。

ミトコンドリアの膜電位が失われ、正常な PINK1 輸送・分解が妨げられると、PINK1 がミトコンドリア外膜へ蓄積します。

その後、ユビキチンと Parkin の活性化、ユビキチン鎖形成、オートファジー受容体の動員などを介して、損傷ミトコンドリアが除去されます。

Mitochondrial Damage
↓
PINK1 Accumulation
↓
Parkin / Ubiquitin Signaling
↓
Autophagy Receptor Recruitment
↓
Mitophagy & Lysosomal Degradation

ただし、すべてのマイトファジーが PINK1–Parkin 依存性ではありません。

BNIP3、NIX/BNIP3L、FUNDC1 などによる経路や、ほかのミトコンドリア品質管理機構も存在します。

なぜマイトファジーの低下が問題となるのか？

損傷したミトコンドリアが十分に除去されなければ、呼吸鎖機能の異常、代謝ストレス、mtDNA 関連の危険信号などが残る可能性があります。

これにより、炎症経路や細胞老化へ影響する場合があります。

一方、マイトファジーを単純に増やせばよいわけでもありません。

ミトコンドリアの除去が進んでも、新しいミトコンドリアの形成が不十分であれば、エネルギー供給能力が低下するおそれがあります。

したがって、重要なのは次の二つの均衡です。

Mitophagy | 傷ついたミトコンドリアの除去

Biogenesis | 新しいミトコンドリアの形成

この均衡は、ミトコンドリアの品質と量を維持するために重要です。

7. オートファジー障害は、なぜ慢性炎症を引き起こすのか？

マクロオートファジーは、単に不要物を取り除くだけではありません。

炎症を引き起こす細胞内成分の処理にも関与しています。

例えば、損傷したミトコンドリアが蓄積すると、mtDNA やミトコンドリア由来分子が自然免疫経路を刺激する場合があります。

また、オートファジーには、炎症関連シグナル分子や細胞内病原体の制御に関わる働きもあります。



この悪循環は、Inflammaging（炎症性老化）を理解するための一つの機構です。

ただし、オートファジーの役割は細胞種や炎症の状況によって異なります。炎症を抑える働きもあれば、特定の免疫応答に必要な場合もあります。

したがって、オートファジーを一律に活性化することが、すべての慢性炎症に有益とは限りません。

8. オートファジー障害と老化関連疾患

Guo らの 2022 年総説でも、オートファジーとミトコンドリア品質管理の障害は、多くの老化関連疾患に共通する重要な経路として整理されています。

疾患・病態	注目されるオートファジー関連異常
アルツハイマー病	オートリソソーム機能障害、異常タンパク質処理不全
パーキンソン病	ミトコンドリア品質管理、リソソーム機能障害
心不全	心筋細胞のオルガネラ品質管理異常
2 型糖尿病	膵 β 細胞、脂肪組織などの品質管理・代謝異常
脂肪性肝疾患	Lipophagy、Mitophagy、リソソーム機能異常
骨格筋老化	ミトコンドリア更新・タンパク質分解系の変化

ここで大切なのは、疾患の原因をすべてオートファジー障害に帰することではありません。

それぞれの疾患には固有の病態がありますが、細胞内品質管理の異常が病態の進行や機能低下に関与する可能性がある、ということです。

9. オートファジーは、どのように測定するのか？

オートファジー研究では、単にオートファゴソームの数を測ればよいわけではありません。

例えば、細胞内で LC3 陽性構造が増加していたとします。

これは、オートファジーが盛んになり、オートファゴソーム形成が増えているためかもしれません。

しかし逆に、リソソームによる分解が停止しているために、オートファゴソームが蓄積している可能性もあります。

したがって、最も重要なのが **Autophagic Flux（オートファジーフラックス）** という考え方です。

オートファジーの動態を測定する

測定項目	主な研究手法	注意点
LC3-II	Western blot など	単回測定では形成増加と分解停止を区別できない
p62/SQSTM1	タンパク質量・局在の解析	転写量や他の分解経路にも影響される
Autophagic Flux	リソソーム阻害剤の有無による比較	阻害条件や測定時間の適切な設定が必要
オートファゴソーム成熟	tandem fluorescent LC3 など	酸性化や蛍光特性の影響を受ける
リソソーム機能	pH、酵素活性、膜の健全性	オートファジー以外の機能も反映する
マイトファジー	mito-Keima、mito-QC など	ミトコンドリア量やリソソーム機能も考慮する

2025 年 1 月に発表された東京大学の水島昇教授による総説では、オートファジーフラックス測定において、分解される基質と、分解産物の生成とを区別する重要性が論じられています。

この考え方は Recovery Capacity Theory にも直接つながります。

細胞内に何が蓄積しているかという静的な測定に加え、**どのくらいの速度で処理・更新できるのか**を測定する必要があるからです。

10. 他の 11 の Hallmarks とどうつながるのか？

Hallmark	マクロオートファジーとの関係
ゲノム不安定性	細胞質 DNA や一部の核由来成分の処理との接点
テロメア短縮	テロメア機能障害に伴う細胞老化・品質管理変化
エピジェネティック変化	ATG・TFEB 関連遺伝子の発現制御
タンパク質恒常性喪失	異常タンパク質や凝集体の除去
栄養感知制御不全	mTORC1・AMPK などによるオートファジー調節
ミトコンドリア機能不全	マイトファジーによる品質管理
細胞老化	オートファジーと SASP、細胞代謝の相互作用
幹細胞枯渇	幹細胞の静止状態・代謝・品質維持
細胞間コミュニケーション変化	分泌、細胞外小胞、細胞間のストレス応答
慢性炎症	DAMPs、インフラマソーム、自然免疫調節
腸内細菌叢異常	腸管上皮・免疫細胞の恒常性との相互作用

この関係を見ると、マクロオートファジーは、老化の 12 の特徴をつなぐ重要な機構の一つと考えられます。

ただし、関連性の強さや因果関係の確実性は Hallmark ごとに異なります。

11. MITO RISING Perspective | 回復能力とは「取り除く力」と「つくり直す力」である

ここからは、これまでの研究を Recovery Capacity Theory の視点で再構成します。

生命の回復を考えるうえで、私は二つの能力が重要だと考えています。

一つは、**損傷したものを認識し、取り除く能力**（Clearance Capacity）。

もう一つは、**必要な構造や機能を再構築する能力**（Rebuilding Capacity） です。

マクロオートファジーは、そのうち特に除去と再利用に関わる重要な仕組みです。

しかし、除去だけでは十分ではありません。

損傷したミトコンドリアを取り除いたあとに、新しいミトコンドリアをつくり、適切な機能を回復する必要があります。

異常タンパク質を分解したあとにも、必要なタンパク質を再合成する必要があります。

ここから、MITO RISING の重要な概念が生まれます。

Mitochondrial Recovery Cycle



このモデルから、老化を考えるうえで重要な問いを導くことができます。

老化した細胞では、なぜ損傷したミトコンドリアを取り除けなくなるのか。そして、取り除いたあとに十分な機能を再構築できなくなるのはなぜか。

この二つを区別して研究することが、ミトコンドリア回復医療を発展させるうえで重要だと考えます。

12. マクロオートファジー障害への治療介入は可能なのか？

現在、オートファジーの調節には複数の研究方向があります。

栄養・エネルギー感知経路の調節、リソソーム機能の維持、TFEB 関連経路の研究、ミトコンドリア品質管理の改善、運動や食生活による適応応答などです。

しかし、オートファジーは複雑なシステムです。

過剰な分解は細胞の維持に必要な成分を失わせる可能性があります。また、がんなどではオートファジーが腫瘍細胞の生存に寄与する場合もあります。

したがって、「オートファジーを活性化すれば若返る」という単純な考え方は適切ではありません。

運動や健康的な食生活は多くの疾患予防に有益ですが、その効果のすべてがオートファジーを介しているわけではありません。断食、NMN、5-ALA、水素などによって、ヒトの正常な老化におけるマクロオートファジー障害を改善できるという臨床的有効性も確立していません。

今後重要になるのは、**どの細胞で、どの分解経路が障害されているのかを特定し、必要な部分を適切に調節すること**です。

おわりに｜生命は、何度でも自分自身を更新している

Episode 01 では、ゲノム不安定性を学びました。

Episode 02 では、テロメア短縮と細胞分裂の限界を考えました。

Episode 03 では、エピジェネティック変化と細胞の記憶を学びました。

Episode 04 では、タンパク質恒常性の喪失を取り上げました。

そして Episode 05 では、細胞内の不要な成分を分解し、再利用するマクロオートファジーを学びました。

これらの研究に共通していることがあります。

生命は、最初につくられた構造を、そのまま保ち続けているわけではありません。

分子は傷つき、タンパク質は変性し、ミトコンドリアも古くなります。

そのたびに、細胞は必要なものを修復し、不要なものを除去し、新しいものへ更新しています。

そして老化に伴い、この調節と更新が十分に機能しなくなる場合があります。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory では、この現象を次のように考えます。

Recovery is not merely the removal of damage. It is the coordinated capacity to clear, rebuild, and restore function.

回復とは、損傷を取り除くことだけではない。

不要なものを除去し、必要なものをつくり直し、機能を取り戻す一連の能力である。

老化を理解することは、生命がなぜ自分自身を更新できなくなるのかを理解することでもあるのです。

主要参考文献

1. López-Otín C, et al. *The Hallmarks of Aging.* Cell. 2013;153:1194-1217. 論文
2. López-Otín C, et al. *Hallmarks of aging: An expanding universe*. Cell. 2023;186:243-278. 論文
3. Guo J, et al. *Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments.* Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7:391. 論文
4. Kaushik S, et al. *Autophagy and the Hallmarks of Aging*. Ageing Research Reviews. 2021;72:101468. 論文
5. Steinhauser ML, et al. *Lysosomes and lysosomal dysfunction in ageing biology*. Nature Cell Biology. 2026;28:1626-1639. 論文
6. Goyal A, et al. *Autophagy decline during ageing: Molecular regulation, tissue specificity, and therapeutic potential.* Pathology – Research and Practice. 2026;286:156568. 論文
7. Mizushima N. *Autophagic flux measurement: Cargo degradation versus generation of degradation products*. Current Opinion in Cell Biology. 2025;93:102463. 論文

栄養感知の制御不全とは何か？

Deregulated Nutrient-Sensing: mTOR, AMPK, NAD^+, and the Balance Between Growth and Repair

次回は、mTOR、AMPK、インスリン/IGF-1、サーチュインなど、栄養・エネルギー状態を感知する仕組みを解説します。

特に、**なぜ成長を促す仕組みが、長寿期には細胞の維持・修復を妨げる場合があるのか**を考えます。

これは、アンチエイジング医学、ミトコンドリア代謝、そして Recovery Capacity Theory を結びつける重要なテーマです。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure