

題名	酵母から見えてきたオートファジーの世界—細胞内リサイクルシステム—
Title	The World of Autophagy as Seen through Yeast—The Intracellular Recycling System—
著者名	大隅 良典
Author(s)	Yoshinori Ohsumi
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	Inamori Foundation: Kyoto Prize & Inamori Grants
受賞回	28
受賞年度	2012
出版者	公益財団法人 稲盛財団
Publisher	Inamori Foundation
発行日 Issue Date	9/30/2013
開始ページ Start page	132
終了ページ End page	157
ISBN	978-4-900663-28-2

酵母から見えてきたオートファジーの世界

—細胞内リサイクルシステム—

大隅良典

ご紹介ありがとうございました。私は思いもかけず、このたび、基礎科学部門の京都賞という身に余る賞を受けることになりました。生命科学分野では、尊敬する故西塚泰美先生が1992年に受賞されて以来の日本人の受賞だということだけでも、光栄に思うと同時に、身の引き締まる思いであります。

私は元来、実験室で試験管を振ったり、顕微鏡観察をすることが楽しいと思う人間であり、これまで自分の興味に忠実に研究を進めてまいりました。しかし一方で、私自身がまさしく人類の科学の歴史の中にあるということを感じています。私はよく学生たちに向かって、もし私が陸の孤島に住んでいたら、酵母のオートファジーの研究をしたいと考えただろうか、という話をしていました。科学は社会的な存在であり、私が生きてきた時代と切り離すことはできないものだと思います。科学は少数の優れた科学者によって進められてきたという様に思われがちですが、私は、科学とは、人類が総体としてその長い歴史に刻んできた知の体系だと思っています。

ここで、私自身を振り返ってみたいと思います。

私は、1945年、終戦の半年前に生まれ、まさしく日本の戦後の歴史と共に生きてまいりました。兄、2人の姉の4人兄弟の末っ子として生まれました。戦後の食料事情が悪かったこともあって、大変虚弱な幼年期だったようです。母は、戦後まもなく結核にかかり、私が小さかった頃は長く病床にありました。運良く抗生物質が輸入されて、奇跡的に回復することができました。私は、ストレプトマイシンやパスなどの名前だけは、それが何かも知らずに覚えていました。

家の周りには農家が多く、たくさん残されていた自然の中、川や山や浜辺で子ども時代を過ごしました。昆虫採集に夢中になったり、満天の星を見ながら宇宙にもあこがれを持っていました。中高時代はまじめな学生だったように思いますが、高校時代は化学部に所属して、薬品を混ぜては遊んでいました。

私は、父や祖父が大学人であったので、将来、自然科学の研究者になることに関してはハードルが比較的低い状況にありまして、両親の思いも暗々に影響を与えたと思っています。それに私自身、芸術、文学、そしてスポーツに全く才能がなかったので、選択枝がいろいろあったわけでもありません。

とはいえ、私が今日あるのは、様々な偶然や人との出会いに導かれた細い細い道のりだったと思います。

私は大学に入るに当たっては、化学に興味を持っていました。しかし、講義を受けるうちにもう少し若い学問に挑戦できないかという思いに駆られました。さんざん

The World of Autophagy as Seen through Yeast —The Intracellular Recycling System—

Yoshinori Ohsumi

Thank you very much for the kind introduction. I was truly surprised to receive the undeserved honor of the Kyoto Prize in Basic Sciences. I feel all the more honored and humbled to know that I am the first Japanese person to receive the prize in the field of Life Sciences since it was awarded in 1992 to the late Dr. Yasutomi Nishizuka for whom I have enormous respect.

I am essentially the kind of person who finds great delight in shaking test tubes and observing things through microscopes, and so far I have faithfully followed my interests as a researcher. At the same time, however, I feel that I myself am truly in the midst of the history of science for mankind. I often spoke to my students if I would still have been drawn to study autophagy in yeast had I lived in an inaccessible land. I believe that science is a form of social existence, and as such it cannot be separated from the times that I have lived through. People tend to believe that scientific advancement has been made by a small number of outstanding scientists, but I believe that science is an edifice of knowledge carved out by the whole of humankind throughout its long history.

Now, I would like to take some time to look back and tell you a little about myself.

I was born in 1945, six months before the Second World War came to a close, and so I have quite literally grown along with Japan in its postwar history. I was the youngest child in my family, with one brother and two sisters. Partly because of the poor food situation back in those days, I was apparently a very weak boy. My mother contracted tuberculosis soon after the end of WWII, and was bedridden for a long time when I was small; however, it was our good fortune that she was able to make a miraculous recovery after imported antibiotics became readily available. Because of this, I came to learn such names as streptomycin and PAS, or para-aminosalicylic acid, without having the slightest idea of what they were.

In my neighborhood there were many farmhouses, and I spent my childhood in the heart of remaining rich natural environment, playing among the rivers, mountains, and beaches. I was keen on insect collecting and would often look up at the starry canopy at night, feeling a strong yearning for outer space. In junior and senior high school, I think that I was a rather serious-minded student. I was a member of the chemistry club at my senior high school, and enjoyed mixing up many kinds of chemicals.

Both my father and grandfather were employed at universities, and so I had relatively few hurdles to stop me from seeking a career as a researcher in natural

迷った末、新設されたばかりで専攻を決めずに広く学べる、教養学部の基礎科学科に進学することにしました。そこで今堀和友先生に出会い、将来、分子生物学の道に進みたいと強く思うに至りました。

修士時代が分子生物学の黎明期で、セントラルドグマが確立し、遺伝暗号が次々と解明されていく様子を学ぶことができたことも、私にとって大変幸運な巡り合わせでした。初めて取り組んだテーマが大腸菌のタンパク質合成装置、リボソームの機能解析であり、以来、私の中にタンパク質合成が細胞の基本であるという考えが定着しました。

博士課程では、大腸菌のタンパク質合成を瞬時に止めてしまうタンパク質、コリシンの研究に取り組みました。指導して頂いた前田章夫先生が移られたこともあって、博士課程の2年目から、創設間もない京都大学理学部生物物理学教室に研究の場を移すことになります。1年後に研究室の2年後輩の万里子と結婚し、この地、京都での短い生活は、私にとって忘れられない思い出となりました。

翌年には長男が生まれることになり、妻は博士課程を中退し、設立時の三菱化成の生命科学研究所に職を得たのを期に私も東京に戻り、今堀先生のもとで研究を続け、学位を得ました。しかし、なかなか職が得られず、東大農学部で研究生としての浪人時代は妻が生活を支えてくれました。

そして、1974年の暮れに先生の勧めもあって、米国ロックフェラー大学のノーベル賞学者のG. M. Edelmanの研究室に留学することになりました。初めての海外生活は新鮮で楽しいものでしたが、肝心の研究はそれまで扱ってきた大腸菌とマウスのギャップは大きく、勉強不足の私には大変つらい時期となりました。マウスの試験管内受精系を確立したものの、次の展開に確信が持てませんでした。それで、最後の1年には一転して、細胞周期で先駆的な研究がなされている酵母の系で、DNA合成の開始機構をM. Jazwinskiと研究することになりました。随分大きなテーマの変更でしたが、実に、これが私の酵母との出会いとなりました。

酵母は直径がわずか5ミクロンの小さな単細胞生物ですが、お酒をはじめ、様々な醸造に使われ、太古から人類に恩恵を与えてくれている生き物です。一方、この小さな細胞は、私たちの体を構成している細胞の特性をほぼ完全に備えており、生命科学の基本的な問題、複雑な生命現象の解明に大変大きな貢献をしてきた生物でもあります。遺伝学が確立しているなど、様々な研究上の利点を持ち、膨大な情報が蓄積している点でも大変魅力的な研究材料なので、私は既に35年もの間、飽きずに付き合っ

ています。In retrospect, my parents' expectations also had an implicit influence on me. Besides, I had no talent at all in art, literature, or sports, and so it might be more appropriate to say that I simply did not have much in the way of career options.

With that said, I believe that I have followed a very narrow path to become the person I am today, guided by various chance meetings and encounters with various people.

When I was studying to enter college, I was interested in chemistry. As I got to know this subject better after taking chemistry classes in senior high school, however, I became obsessed with the thought of taking on the challenge of a slightly younger discipline. After considerable indecision, I finally chose to enter the then newly established Department of Basic Science at the University of Tokyo's College of Arts and Sciences. It was there that I met Dr. Kazutomo Imahori, who evoked a strong desire in me to pursue a career as a researcher in molecular biology.

The years spent in my master's course coincided with the dawn of molecular biology. As a student, I was very fortunate to have witnessed the establishment of the central dogma and learn about one genetic code after another being decoded. My very first research theme was the functional analysis of ribosomes, which are the machineries of protein biosynthesis in *E. coli*. Ever since that time, the idea that protein synthesis is the very foundation of cells has been firmly entrenched in my mind.

For the doctoral course, I chose to study colicin, a protein that instantly stops protein synthesis in *E. coli*. Partly because my supervisor Dr. Akio Maeda moved there, I transferred the place of research to the then newly established Department of Biophysics at Kyoto University's Faculty of Science from the second year of my doctoral course. One year after moving there, I married Mariko, who was two years my junior at the Department, and so my short stay in Kyoto has become an unforgettable memory for me.

In the year after our marriage we were blessed with our first son. My wife quit her doctoral course and found a position at the Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences upon its establishment. So I decided to return to Tokyo to continue with my research under the tutelage of Dr. Imahori until I earned my degree. However, I had a difficult time finding a job, and so my wife supported the household while I searched for work and studied as a research student at the University of Tokyo's Faculty of Agriculture.

まいりました。

1977年の暮れに、東大理学部植物学教室の安楽泰宏先生に、全く実績のない私を助手として呼んで頂くことになり、帰国しました。安楽先生の研究室のメインテーマは大腸菌の輸送機構でしたが、考えた末、私は酵母の細胞の中の膜、当時はまだほとんど関心を集めることがなかった液胞膜の問題に取り組むことにしました。

私は競争することが苦手で、人のやらないことをやりたいと常々思っていました。それは今も変わらぬ私の信条です。研究に競争は付きものですが、誰が一番乗りかを競うことに、私はあまり意味を見出すことができません。初めて見る世界が自分の手で広がることこそ、科学者の最も大きな喜びだと私は思っています。

これは酵母細胞の電子顕微鏡像ですが、細胞質には細胞小器官と呼ばれる膜で囲まれた構造が見えます(Fig. 1)。核、小胞体、ゴルジ体などです。この大きな膜で囲まれた構造が液胞です。細胞のかかなりの体積を占めています。当時は、細胞のゴミタメと考えられ、ほとんど興味を持たれていませんでした。ロックフェラー大学で核の単離をしていた時に、遠心管の最上部に液胞が真っ白い層として単離されることに気がついたのも、そのきっかけとなりました。

理学部での約10年の間に、液胞がアミノ酸やイオンの輸送V-ATPaseを通じて、細胞内の恒常性に重要な役割をもっていることを初めて示すことができましたし、酵母を何十リットルも培養しては液胞を単離して、ほんのわずかの精製した液胞膜を解析するという地道な仕事でした。

1988年、東大の教養学部の生物学教室に助教授として転出する機会を得て、自身の最小の研究室が立ち上がりました、既に43歳になっていましたので、新しい研究テーマに挑戦する数少ないチャンスだと思いました。就任後初めての教室のセミナーで、酵母の液胞における分解機構を研究の柱にすると話したのを今でも鮮明に覚えています。

本題の酵母のオートファジーの話に入る前に、ここで少し細胞内のタンパク質分解について考えてみたいと思います。生命活動は、基本的にタンパク質という優れた高分子の機能によって支えられています。タンパク質はDNAに書き込まれた塩基配列情報がRNAに読み替えられ、20種類のアミノ酸が決まった配列で結合した直鎖状の高分子で折りたたまれて、固有の立体構造を取って、それぞれの機能を果たします。タンパク質の合成は遺伝子発現の問題であり、分子生物学の王道としてたくさんの研究が今も続けられています。一方、分解は受動的で、それほど重要ではないと長らく

Then, toward the end of 1974, at the recommendation of Dr. Imahori I decided to study at Nobel Prize laureate Dr. Gerald M. Edelman's laboratory at The Rockefeller University in the U.S. My first time living abroad was an eye-opening and enjoyable experience for me. As far as my research went, however, I was confounded by the huge gap between *E. coli*, which I had become accustomed to dealing with, and mice. Without having had any adequate preparation, I went through some very difficult times. I managed to establish a system for the *in vitro* fertilization of mice, but I was not certain about what to do next. And so, in my final year at Dr. Edelman's laboratory, I decided to make an about-face and work with my colleague Mike Jazwinski to study the initiation mechanism of DNA synthesis in yeast, which had been applied to pioneering work on the cell cycle. This was indeed a major change in my research theme, but it was also how I first encountered yeast.

Yeast is a tiny unicellular organism just 5 microns in diameter, but they have been used for brewing *sake* and many other types of alcohol, thus bringing joy to humanity since the days of antiquity. At the same time, the minuscule yeast cells have nearly the same set of characteristics that make up the cells of our own bodies and, as such, have made tremendous contributions to the elucidation of fundamental issues in life sciences and complex vital phenomena. Yeast is also a very attractive research material in that it offers various research advantages, such as its established genetics and the accumulation of a vast body of information on it. So fascinating is yeast that I have never grown tired of dealing with it, even after 35 years.

As the year 1977 drew to a close, Dr. Yasuhiro Anraku, who was then at the Laboratory of Botany of the University of Tokyo's Faculty of Science, kindly offered me a position as his assistant professor despite my lack of research achievements. I thus duly accepted his offer and returned home. The main research theme at Dr. Anraku's laboratory was the transport mechanism of *E. coli*. After much thought, I decided to work on vacuolar membranes which are found in yeast cells. Back in those days, this research subject was attracting very little attention.

I am not the kind of a person who likes to compete, and so I had always wanted to do something that no one else was doing. This credo of mine has remained intact to this day. It is true that research and competition are inseparable, but I simply cannot find much meaning in competing to become the first in something. Rather, I believe that the greatest joy for scientists is to initiate the development of a world that no one has ever seen before.

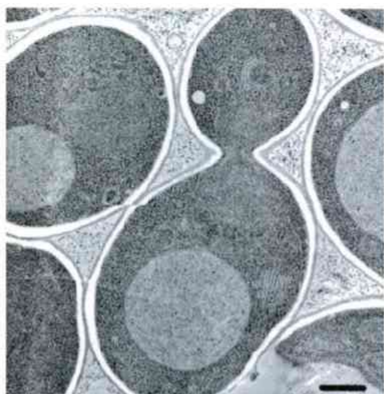


Fig. 1

思われて、あまり関心を集めてはおりませんでした。しかし、タンパク質が固有の寿命を持って分解されることは、先駆的な研究によって既に分かっていました。

私は、東大の教養学部で、1年生に向けた生物学の講義をこんな問題から始めていました。いくつかの数字を与えて、「君たちがあっと言う1秒間に、体の中で赤血球が何個作られているか計算して下さい」。実に簡単な計算で、毎秒約300万個という答えが得られます。赤血球細胞の中で、酸素を運ぶ役目を担うヘモグロビンという赤いタンパク質は、1秒間に実に10の15乗、1000兆個という数になります。私たちは、外から見れば、毎日それほど変化をしているようには見えませんが、2、3ヶ月ほどで体を構成しているタンパク質のほぼすべてが入れ替わっていることは、驚くべき事実です。

私たちは、学校で必須の栄養素の一つとしてタンパク質を習います。毎日食事として摂るタンパク質は、タンパク質として働くわけではなく、構成要素であるアミノ酸にまで分解されて、体内に吸収されて、新しいタンパク質の合成の材料となります。私たちは、1日に約3-400グラムのタンパク質を合成していると考えられています。このことは、同じ量のタンパク質が分解されていることを意味すると同時に、食事のタンパク質から生じるアミノ酸は、この量の合成に遙かに及ばないことを示しています。私たちの体を構成するタンパク質が分解されて生じるアミノ酸が、合成に再利用されていることが分かります。

栄養が枯渇した、いわゆる飢餓状態になると、これはもっと顕著になります。時々新聞を賑わす山や海の遭難で、何日も水だけで生きながらえたという記事に出会いま

This is an image of yeast cells taken with an electron microscope (Fig. 1). In the cytoplasm, we can see membrane-enclosed structures called organelles. They are the nuclei, endoplasmic reticulum, and Golgi apparatus. This large structure enclosed by membrane is a vacuole, which accounts for quite a large portion of the cell. In those days, vacuoles were regarded as the garbage dumps of cells and attracted little attention. Another reason why I decided to study vacuoles was that, when I was isolating nucleus at The Rockefeller University, I noticed that the vacuoles were isolated as a pure white layer in the uppermost part of the centrifuge tube.

During a period of about ten years at the Faculty of Science, I was able to demonstrate for the first time that the vacuoles transport amino acids and ions via V-ATPase and play an important role in maintaining intracellular homeostasis. I used to cultivate several dozen liters of yeast to isolate vacuoles and analyze a small amount of refined vacuolar membranes, a persistent effort process.

Having been afforded the chance to assume a position as associate professor at the Department of Biology of the University of Tokyo's College of Arts and Sciences in 1988, I set up what I believed to be the smallest lab ever. At that time, I was already 43 years old, and I thought that it was one of the last few chances available for me to take on a new research theme. After assuming that office, I can still vividly recall telling the first department seminar class that yeast's degradation mechanism in the vacuole would become the main pillar of our research.

Now, before I move on to talk about the main subject of this lecture, which is autophagy in yeast, I would like to take some time to go over the process of intercellular protein degradation. Vital activities are fundamentally supported by the functions of a superior polymer called protein. Proteins are linear polymers in which 20 different types of amino acid are bonded together in a specific sequence that is determined by RNA into which the base sequence encoded in DNA has been transcribed. Each protein is folded into a unique three-dimensional structure and performs its own specific function. Because protein synthesis is an issue concerning gene expression, many researchers are still working on this high road of molecular biology. Meanwhile, the process of degradation was long considered passive and thus not very important, and consequently attracted little attention. However, some pioneering research had already proven that proteins are degraded after their inherent life span.

At the University of Tokyo's College of Arts and Sciences, I used to begin my lectures for freshmen by asking them to calculate how many red blood cells are

す。生体は、自分自身のタンパク質を分解して、必要なタンパク質を作ることで生きながらえることができるわけです。

自然界では、生物は食べ物がいつも得られるわけではありませんから、飢餓の中でも生き残る機構を獲得することは、生物の進化の重要なことであったと思われます。このようにタンパク質の分解は、生命の持っている本質の一つです。

細胞の中での自分自身のタンパク質の分解機構に関して、今から半世紀以上も前に、ノーベル賞学者のC. de Duveが、動物の細胞分画で分解酵素を含んだオルガネラを発見して、リソソームと名付けました。その後、ロックフェラー大学のグループを中心に、電子顕微鏡を用いて、細胞が自分の細胞質成分をリソソームへ送る経路が明らかにされました。今年は奇しくも、de Duveがその過程を自分(auto)を食べる(phagy)という意味で、オートファジー(autophagy)と名付けて50年の記念すべき年に当たります。ロックフェラー大学留学時に、私はde Duve先生と同じ建物で研究していましたが、その当時、私自身が将来オートファジーを研究することになるとは思いもしませんでした。

その後、長い間、オートファジーは生物学研究の表舞台には登場せず、大きな進展を見ませんでした。その間に、もう一つの細胞内分解経路であるユビキチン/プロテアソーム系が発見され、様々な生理機能の制御に重要な役割を持つことが次々に明らかとなり、分解の重要性が広く認識されてきました。一方のリソソームでの分解のメカニズムは長らく謎のままでした。その理由の一つは、オートファジーは私たちのほとんどの組織器官で見られる現象にもかかわらず、専門的な技術を要する電子顕微鏡でしか検出ができないことにあったと思われます。

さて、私自身の話に戻りますが、私は液胞の分解機能を解明したいと考えました。このスライドに見られるように(Fig. 2)、液胞はvacuoleと呼ばれる通り、何の内部構造も持たない内部が酸性の膜構造で、様々な分解酵素が含まれていることから、リソソームと相同なオルガネラであろうと考えられていました。生体膜は、細胞内を区画化する細胞の最も基本的な構造です。危険な分解酵素を生命活動の場である細胞質から膜で隔離するのは、優れた戦略に見えます。しかし、この膜の内で分解が進むとすると、何をどのような機構で、この膜障壁を超えて運ぶかという問題に帰着します。従って、リソソーム/液胞における分解は、必ず膜の変化を伴うことが必要となります。それが面白さであり、難しさでもあります。

さて、この問題にどこから手をつければいいのか、全くの手探りでした。

produced within their bodies in just one second after providing them with some basic numbers that they could work with. A very simple math calculation will give the answer of three million cells per second. And the number of hemoglobin red proteins that carry oxygen within red blood cells produced in a single second is an astonishing 10 to the power of 15, that is, 1,000 trillion. Viewed from the outside, our bodies do not seem to change very much on a daily basis, but the amazing fact is that almost all of the proteins that constitute our bodies are completely replaced in a matter of two to three months.

In school, we have all learned about proteins as one of the essential nutrients. The proteins that we take in from our everyday consumption of food does not function as it is; rather, it is degraded into its constituent amino acids before being absorbed into the body to become the materials for synthesizing new proteins. It is believed that we synthesize about 300 to 400 grams of proteins in a single day. Now, what this means is that the same amount of proteins are degraded, but at the same time the amino acids produced from the protein in our meals fall far short of synthesizing that amount. One can easily understand then that the amino acids produced as a result of degradation of the proteins making up our bodies are recycled to synthesize new proteins.

This phenomenon becomes even more remarkable when an individual is in a state of starvation where certain nutrient has been depleted. We sometimes come across newspaper articles about persons who got lost at sea or in the mountains and managed to survive for many days with only water. Clearly, the human body can survive by degrading its own proteins to synthesize the necessary proteins.

As organisms often do not have constant access to food in the natural world, it is reasonable to think that the acquisition of a mechanism enabling them to survive periods of hunger must have been a key step in their evolution. The degradation of proteins is thus one of the most essential functions of living organisms.

Concerning this mechanism of cells degrading their own proteins, Nobel Prize-winning scientist Christian de Duve discovered organelles that contain proteases more than half a century ago while working on animal cell fractionation and dubbed them lysosomes. A group of scientists at The Rockefeller University, among others, later used electron microscopes to reveal how cells transport their cytosolic components to lysosomes. By sheer coincidence, this year marks the fiftieth anniversary of Dr. de Duve's naming of the process as "autophagy," with "auto"

私はこの問題に当たって、酵母でいつ劇的な分解が起こるかを考えてみました。酵母は、外界から窒素源が枯渇した時には減数分裂を誘導し、4つの胞子を形成します。この作り替え作業には、大規模な自己の構成成分の分解が必要に違いありません。飢餓が第一のキーポイントです。

液胞は、酵母では唯一、光学顕微鏡下に見ることができるオルガネラなので、私はいつも顕微鏡で酵母を見ていました。蛍光顕微鏡が発達していなかった当時は、酵母の中を光学顕微鏡で見ている人間はそれほど多くはありませんでした。顕微鏡は、一つひとつの細胞が様々なことを語ってくれるので、私は顕微鏡観察を今でも大変大事に思っています。顕微鏡観察が第二のポイントでした。

ある時、液胞内の分解酵素を欠いた細胞を使うと、飢餓下に液胞内に送られたものが分解されずに顕微鏡で見えるのではないかと思いました。幸いなことに、アメリカの遺伝学者E. Jonesが、既に様々な液胞酵素の欠損した変異株を構築し、酵母遺伝子貯蔵センターに寄託していたので、早速手紙を書いてその株を取り寄せ、窒素源飢餓培地に移してみることにしました。

まさしく予想通り、いやそれ以上に、鮮やかな変化を認めることができました。液胞の中に、激しく動き回る球形の構造体が、徐々にたまって行くことを発見しました。運動能のない酵母細胞の中で激しく動き回る構造は、興味深く感動的で、何時間も見続けていました。きっと間違いなく新しい現象に出会うことができたと、その時確信しました。この観察こそが、その後の私の研究を決定付けることになり、私のオートファジー研究の原点となりました。

その後、馬場美鈴さんの超一流の電子顕微鏡観察により、誰もが否定し難い美しい形態像として、この現象の概要を把握することができました。こうして20数年前に、私たちは酵母のオートファジーの模式図を提示することになりました。液胞がリソソームに比べると遥かに大きいことを除くと、それまで動物細胞で知られていたオートファジーと同じ過程であり、酵母がオートファジーのいいモデル系になることを示しています。

次の、しかも最も重要な展開は、酵母の系の利点を活かして、オートファジー研究に初めて遺伝学を適用できたことでした。オートファジーを分子レベルで理解するためには、オートファジーに関わる遺伝変異を見つけ、その過程に関わる遺伝子を見出すことが、最も有効な手段となります。そのためには、まずオートファジーができない不能変異株を取ればいいのですが、オートファジー不能になると細胞がどのように

meaning “self” and “phagy” meaning “to eat.” While I was at The Rockefeller University, Dr. de Duve and I happened to be in the same building, but at the time I never dreamed that I would investigate the process of autophagy in the future.

However, autophagy did not assume center stage in the field of biological studies, and not much progress was made for many years. Meanwhile, another pathway of intracellular degradation—the ubiquitin-proteasome pathway—was discovered, followed by a series of findings that revealed its key role in controlling various physiological functions, which in turn led to a broader recognition of the importance of the degradation process. In contrast, the mechanism of degradation by lysosomes remained shrouded in mystery for a long time. One of the reasons, I presume, is that autophagy can only be detected by electron microscopes, which require professional skills, although it is a phenomenon that can be observed in most of our tissues and organs.

Turning back to my own story, I began thinking that I would like to elucidate the degradation function of vacuoles. As you can see on this slide (Fig. 2), and as its name suggests, a vacuole is a membrane-bound organelle without any internal structure that maintains an internal acidic pH. Because vacuoles contain a variety of proteases, they were regarded as organelles homologous with lysosomes. Biological membranes are the cell's most basic structures which compartmentalize a cell. It may appear that using membranes to isolate dangerous proteases from the cytoplasm where vital activities occur is a wise strategy; however, when degradation progresses inside that membrane, everything boils down to the question of what is to be transported beyond the membrane barrier, and through what mechanism. That is to say, degradation within lysosomes/vacuoles is always accompanied by an alteration of membranes. This is both a fascinating and complicated phenomenon.

As such, I had no clue whatsoever as to where I should begin in finding an answer to this question.

In dealing with this question, I tried thinking about when dramatic degradation takes place in yeast. When external sources of nitrogen have been depleted, yeast induces meiosis to form four spores. I thought that this process of remodeling must necessitate a major degradation of its own constituents, and that starvation is the first key point.

Vacuoles are the only organelles in yeast that can be observed using optical microscopes, and so I was always watching yeast through a microscope. When fluorescence microscopes were in their infancy, not many researchers want to look

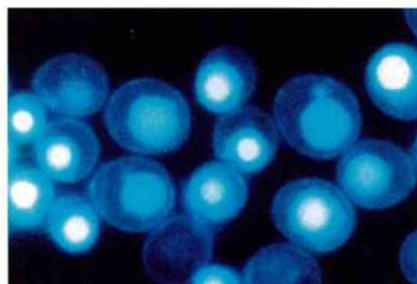


Fig. 2

なるか、つまりオートファジー不能株を選び出す方法について、当時は当然何も分かりません。オートファジックボディの蓄積を指標に、不能変異株を取ろうということになりました。変異を起こさせた細胞を培養しては、1個ずつ飢餓培地に移して、オートファジックボディを観察する作業になります。こうして、千数百という細胞の中からただ一つだけ、最初のオートファジー不能変異株が取れ、*apg1* (後に*atg1*に改名)と名付けました。

もっと多数の遺伝子に関わっているに違いないので、もっと網羅的にオートファジー遺伝子が取れないかと思いました。一つだけ取れた*atg1*変異株が示す飢餓条件下に、2日後から死んでしまう性質がオートファジー不能に起因していると仮定して、まず、飢餓下で死にやすい株をたくさん取って、その中からオートファジー不能株を選ぶという方法を取りました。今度は一気に約100個の変異株を分離することができ、遺伝解析の結果、14の遺伝子変異を同定することができました。このように、初めに多数の遺伝子を網羅的に同定することができたことが、その後の研究を進める上で決定的な意味を持っていました。これらの遺伝学的解析は、私の最初の大学院生となった塚田美樹さんの、わずか1年余りの素晴らしい仕事の成果でした。

次の課題は、得られていた変異を頼りにオートファジーに関わるATG遺伝子の一つずつ単離しては、どんなタンパク質が関わっているかを調べることです。

小さな研究室で15個を相手にすれば、かなりの時間を要すると思われましたが、当時、私立大学にラボを持っていた大隅萬里子の研究室の協力と、折しも酵母の全ゲノムが解読されたことにより、思いの外短時間に、ほぼすべてのATG遺伝子を同定することができました。しかし、どのATG遺伝子も新規の遺伝子で、予想されるアミノ酸配列からその機能を推測することができず、暗中模索の苦しい時期が続いていました。

inside yeast using an optical microscope. Looking through the microscope, one can see that each and every cell has a unique tale to tell, and I still believe in the merits of microscopic observation. Such being the case, microscopic observation provided the second key point.

At a certain stage, I came up with the idea that if I were to use cells whose vacuoles lacked proteases, during the state of starvation I would be able to see under a microscope what was being sent to vacuoles without degradation of what was being sent. Fortunately, American geneticist Elizabeth W. Jones had isolated a series of yeast mutant strains whose vacuoles were deficient in various enzymes and donated them to Yeast Genetic Stock Center. I lost no time writing a letter to request those strains, which I then transplanted into a nitrogen-free starvation culture medium.

The difference was just as clear as I had expected—even more so, in fact. I found that fast moving spherical structures gradually accumulated inside of the vacuoles. These structures that moved actively inside of yeast cells with a lack of motility were intriguing and impressive, and I spent hours watching them. I then became convinced that what I was witnessing was a hitherto unknown phenomenon. And it is this observation that determined the future course of my research, and marked the starting point of my studies on autophagy.

Then, the superlative electron microscopic observations by Dr. Misuzu Baba subsequently made it possible to comprehend an outline of this phenomenon in a form whose beauty would be hard for anyone to deny. Thus, I was able to present a schematic depiction of autophagy in yeast more than 20 years ago. Aside from the fact that vacuoles are far larger than lysosomes, the process was the same as that of the autophagy previously known in animal cells, which demonstrated that yeast would provide a favorable autophagy model system.

The next and most important development was the application of genetics to the autophagy research, which was made possible by taking advantages that yeast system has for the researcher. In order to understand the phenomena of autophagy at the molecular level, it was deemed most efficient to locate idiovariation related to autophagy and then identify the genes involved in that process. To do this, one had only to choose autophagy-defective mutants; however, the problem was that no one knew what would become of cells if they were autophagy defective. In other words, there was no way to go about selecting autophagy-defective mutants. Such being the case, we decided to use accumulation of autophagic bodies as a reference

1996年に一つの転機が訪れました。岡崎市の基礎生物学研究所に教授として異動する機会を得ました。既に51歳になっていましたので、今のように“若い人を教授に迎えよう！”という時代であつたら、あり得なかった人事だったのではないかと思います。基礎生物学研究所は基礎研究を推進できる最も恵まれた環境の国立研究機関です。ありがたいことにスタッフを持つことができたので、オートファジー研究では先行していた動物の系を平行して進めようと考え、吉森保氏を助教授に迎えました。野田健司、鎌田芳彰両氏を助手に迎え、翌年には水島昇氏がポスドクとして加わり、次第にポスドクや大学院生も全国から集まり、大きな活気ある研究室になりました。高等植物のオートファジー研究も、大学院生が開始しました。こうして、基礎生物学研究所の優位さを活かし、ラボを挙げて、オートファジーを合い言葉に酵母、動物、植物の研究を展開するという、世界にも類のない研究室となりました。

研究はいつも直線的に進むものではないもので、その後数年の間に目覚ましい発見が相次ぎました。ここでは詳細を述べる時間ありませんが、*ATG* 遺伝子の機能が一気に明らかになる大変実りある時代でした。こうして、*ATG* 遺伝子がコードするタンパク質の実体をようやく見ることができた大変エキサイティングな時代でした。これらの成果が一気にオートファジーの研究を表舞台に登場させ、このグラフの関連論文の数が示すように (Fig. 3)、急激な発展を遂げることになりました。

吉森、水島両氏は、その後、これらの成果を元に高等動物の*ATG* 遺伝子の解析に着手しました。シロイヌナズナの*ATG* に関して世界に先駆けて解析が進みました。酵母で得られた*ATG* 遺伝子が、ほぼ完全に高等動植物にも保存されていることは、オートファジーが真核細胞の出現の初期に獲得された基本的なメカニズムであることを示しています。

酵母のAtg8と相同なタンパク質、LC3に蛍光タンパク質を融合したタンパク質を全身に発現したマウスは、オートファジーの可視化に、Atg5のノックアウトマウスは、オートファジー不能の個体を調べる上で決定的な役割を持ち、それらは世界中の研究室に配布され、多大な貢献をすることとなりました。

このように、酵母に始まったオートファジー遺伝子の同定は、それまでのオートファジー研究の質を一転させました。時代も高等動植物で自由に遺伝子进行操作することが可能になり、様々な生物種の細胞や個体で、オートファジーの生理的な役割が解析できるようになったからです。こうして、世界中でオートファジー研究が開始され、オートファジーは単に飢餓を乗り切る役割だけではなく、細胞に有害なタンパク

to select defective mutants, and so we intentionally caused the mutation of cells, transplanted them one by one into the starvation culture medium, and observed the autophagic bodies. Through this process, we were able to produce the first and only autophagy-defective mutant from among more than a thousand cells, and we named it *apg1* (later, renamed to *atg1*).

I thought that a greater variety of genes must be involved, and so I began wondering if I could find more autophagy related genes in a more comprehensive way. The only *atg1* mutant that was successfully produced had the unique property that it would begin dying from the second day after being placed in a starvation condition. Under the assumption that this was attributable to defective autophagy, we first gathered many mutants that died easily under starvation conditions and picked the autophagy-defective mutants from among them. At that time, we were able to isolate some 100 mutants in one shot and identify 14 gene mutations as a result of genetic analysis. The fact that we were able to identify many genes in a comprehensive manner at the outset was critically significant to subsequent research activities. This series of genetic analysis was made possible in about one year's time thanks to the splendid work of Miki Tsukada—my first graduate student.

The next task was to isolate each *ATG* gene involved in autophagy using the mutants gained thus far, and then investigate what protein was involved.

Given the small size of my laboratory, I expected that it would take quite some time to deal with 15 such genes; however, thanks to the generous cooperation of Dr. Mariko Ohsumi (my wife) and the members of her laboratory at a private university, and also the achievement of sequencing of the entire yeast genome, we were able to identify almost all of the *ATG* genes in an unexpectedly short period of time. Nevertheless, because all of the *ATG* genes thus identified were new, we were unable to infer their functions from their possible amino acid sequences, which forced us to grope blindly in the dark for some time.

Then, a turning point came in 1996 when I was offered a faculty position at the National Institute for Basic Biology in Okazaki City, Aichi Prefecture. I was already 51 at the time and, if it were now, when younger researchers are preferentially given posts as professors, it would have been quite impossible. The National Institute for Basic Biology offers the best environment imaginable for conducting basic research. Because I was privileged to have my research staff there, I decided to pursue parallel research in animal autophagy—the leading area for such research—and invited Dr. Tamotsu Yoshimori to serve as an associate professor and Dr. Takeshi

質やその凝集体の除去、ミトコンドリアをはじめとしてオルガネラの品質や量の管理、細菌感染からの防御、胚発生、抗原提示から、様々な病態との関連が明らかになってきました。アルツハイマーに代表される神経変性疾患やガンなどの病態への関わりも、近年、続々と報告されてきています。このように、私たちの研究室からの発信が、国際的な爆発的なオートファジー研究を牽引することができました。オートファジーは細胞の持つ最も基本的な機構なので、今後ますます、様々な生理機能との関連が明らかになるに違いありません。しかし、オートファジーはまだ研究が始まって日が浅い若い研究領域であり、極めて多様なオートファジーの生理機能に関しては、まだまだたくさんの実験がなされる必要があります。今はまだ、眼をつぶったまま、大きな象のいろんな部分を触っては、象について語っている状態に近いかもしれません。

私は、3年前(2009年)に東工大の特任教授となりましたが、私の研究室は一貫して酵母の系で、オートファジーの分子機構、どのような仕組みでオートファゴソームという膜が細胞質の一部を取り囲んで隔離することができるかに焦点を当てて、Atgタンパク質の機能を明らかにする努力を続けています。少し話が専門的になるので、これ以上踏み込まないことにします。この25年もの間、酵母のオートファジーに関わってきて、随分たくさんの方が分かったと思うと同時に、まだまだ基本的な謎がたくさん残されていることを実感しています。

ともあれ、このような膨大な裾野を持つ課題に巡り会えて、私は大変幸せだと思っています。

残りの時間、ここまで述べてきました私自身の歴史から、私なりに思うことを述べさせていただきます。今の季節、京都の最大の魅力の一つは美しい紅葉です。紅葉は、冬を迎えるにあたって葉っぱを落とす前に、光合成のために必要な緑色の葉緑素などのタンパク質を分解し、アミノ酸として幹に回収する際に、分解されずに葉に残った光合成の補助色素が鮮やかに彩る現象です。植物はこうしてタンパク質を分解し、次の春に備えているわけです。これまで述べてきたように、細胞の中でも、オートファジーなどによって見事なりサイクルシステムを作り上げています。生物は貴重な資源をむやみに浪費することはありませんし、分解は新たな新生への必須の過程でもあります。

一方、人類は現在多くの難題を抱えていることを、私自身、大変強く意識するようになりました。東日本を襲った地震と津波、原発事故の生々しい現実、我々の生活

Noda and Dr. Yoshiaki Kamada as assistant professors. The following year saw the addition of Dr. Noboru Mizushima as a postdoctoral researcher, and soon other postdoctoral researchers and graduate students began to assemble from across the country, making ours a large and vibrant laboratory. Some graduate students then began research into the autophagy of higher plants. While taking advantage of the superior facilities of the Institute, everyone at my laboratory came together as one to form a team unparalleled in the world, with its members busy working on yeast, animals, and plants under the keyword of autophagy.

As is usually the case with any research work, ours did not progress in a linear pattern, and one striking discovery after another was made in just the first few years that followed. Unfortunately, I do not have time to give you a detailed account, but it was a very fruitful period when the functions of *ATG* genes were elucidated in a short period. In retrospect, it was also a highly exciting time when we were able to see at long last the real substances of proteins coded by *ATG* genes. These research findings brought autophagy research into the spotlight practically overnight and, as the number of related papers shown in this graph illustrates (Fig. 3), autophagy research achieved explosive development.

Based on these outcomes, Dr. Yoshimori and Dr. Mizushima went on to commence analyzing the *ATG* genes of higher animals. We were also leading the world in the analysis of *Arabidopsis* *ATG* genes. The fact that *ATG* genes gained from yeast are almost completely preserved in higher animals and plants indicates that autophagy is a fundamental mechanism acquired during the initial emergence stage of eukaryotic cells.

Mice whose entire bodies expressed protein that fuses fluorescent protein with LC3, which is a protein homolog of yeast's Atg8, played a determining role in visualizing autophagy, while Atg5 knockout mice were an important key in investigating autophagy-defective individuals. Such mice were distributed to laboratories throughout the world, leading to considerable contributions to their researches.

As I have been discussing, the process of identifying autophagy related genes, beginning with yeast, brought about a complete change in the quality of autophagy research. This is because technological progress during that period made it possible to manipulate genes in higher animals and plants freely, which in turn enabled analysis of the physiological roles of autophagy in cells and individual organisms from a diverse range of species. Researchers around the world began studying

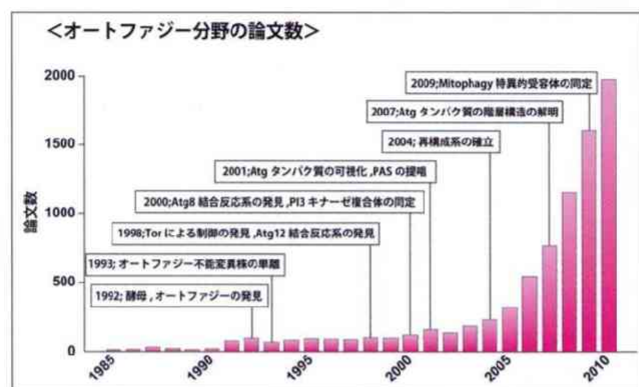


Fig. 3

の基盤がそれほど盤石ではないことを痛感させられました。地球は大きな物質の循環系を作っています。生物は食物連鎖で互いに深く関わりながら、安定な生態系を形作っています。私たちは、地球が大きな復元力を持っていると信じてきました。

人間の社会も、私が子どもだったつい数十年前までは、人は地域の中で自然と一体となって生きてきました。最近、江戸時代の歴史を知るにつけ、今から2-300年前の東京、即ち江戸は、世界的な大都会でありながら見事なエコ社会を造っていたことを知り、日本の先人が、生産と消費を無駄なく工夫し、心豊かな生活を送っていたことに感動しました。ひるがえって、先進国となった私たちのエネルギーの消費が、一人当たり一年で石油4トンに相当するという現実があります。

産業革命以降、科学と技術の進歩は人間の生活を大きく変化させ、電化製品、プラスチックなど、人間は様々な人工物を作り出してきました。原子力もその最たるものとも言えましょう。様々な生産活動をする以上、資源の有効利用と的確な処理の方法を意識し、遠い将来を見据えて、いかに自然に負荷を掛けずに生活できるかについて、生物に学ぶことがあると思っています。

最後に、基礎研究について私なりの考えを述べさせていただきます。なぜ合成の研究に比べて分解の研究がなかなか進まなかったかと言えば、多くの方が、合成に比べて分解が受動的でそれほど重要な制御に関わっていないという、漠然とした思い込みがあったからだと思います。私がオートファジーを始めた頃は、研究者の間でもそれって何、と言われることの方が多く、たくさんの説明が必要でした。私は前にも述べましたが、流行の研究は今まさに流行なのだから、それは先人に任せようという精神が

autophagy, and gradually discovered its relation to various pathological conditions through the roles of autophagy including elimination of proteins and their aggregates that are harmful to cells, qualitative and quantitative control of mitochondria and other organelles, protection against bacterial infection, embryogenesis, and antigen presentation, in addition to the role of simply overcoming starvation. Recent years have seen a number of reports on its relation to such conditions, including cancer and neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease. These are just some example cases where achievements by our laboratory led to the explosive spread of the autophagy research on a global scale. Because autophagy is the most fundamental function of any cell, I am sure that its relation to various physiological functions will become increasingly clear. Having said that, autophagy is a new research field still in its infancy, and so much more experimentation needs to be conducted before we will be able to understand its extremely diverse physiological functions. Perhaps what we are doing today could be likened to describing a huge elephant while being only able to touch various parts of its body with our eyes closed.

In 2009, I assumed the post of professor at the Tokyo Institute of Technology. My laboratory has consistently dealt with autophagy in yeast and made constant efforts to reveal the functions of Atg proteins with a focus on their molecular mechanisms, namely, the system by which membranes known as autophagosomes surround and isolate parts of the cytoplasm. I will avoid going into further detail here, as things would get rather technical. At any rate, having been involved in the research of yeast autophagy for a quarter of a century, I think that it is safe to say that I have learned a great deal, but at the same time I am keenly aware that many fundamental mysteries still remain.

That said, I feel very fortunate to have been involved in such an extensive research subject.

Before I finish, I would like to share some of my thoughts based on my personal history that I described to you earlier. During this time of the year, one of the biggest attractions of Kyoto is its crimson autumn foliage. For the coming winter, proteins such as green color chlorophyll needed for photosynthesis are degraded into amino acids to be collected from the leaves into the trunk before the leaves fall. Accessory pigments which are not degraded and left in the leaves create vivid colors. This is what we see as beautiful autumn color of leaves. Plants are thus degrading their proteins to prepare for the following spring. As I have mentioned,

科学に大事なのではないかと、特に若い世代の人に言いたいと思います。自分が面白いと思うことを続けることが大切であり、それを可能にするシステムが重要であると思います。

科学はヒトの持っている“ものを理解したい”という活動に他なりません。科学に関わりたいと思う動機は、人それぞれでよいと思います。役に立ちたいということも、大いに動機になるに違いますが、近視眼的に、すぐに役に立つということだけが強調されて研究の方向性が決まるのは大変危険です。現在、日本は、いや世界中が、効率を求める傾向が強まっています。若い人たちは、早く研究者として確立したいという思いから、今流行のことをやろうとして、研究者として画一的になってしまいがちです。論理的に、とことん問題を突き詰める人も、じっと自然を見つめることから何かを発見できる人もいるはずです。少し回り道したことで、初めて見えて来る世界もあると私は信じています。基礎科学を志す若者がいかに育つ環境を作るかが、私たちに問われていると思います。

オートファジーの研究の展開を例にとっても、現在、オートファジーの研究が病態克服や健康の維持に役に立つ可能性が見え始めて来ました。もちろん、このことは私にとって大変嬉しいことです。しかし、私が研究を始めた時に、将来、病気の解明につながるに違いないと思った訳ではありません。研究は一つの発見を契機に時に大きな展開を見せますし、今日ではそのスピードは大変早いのです。

社会が精神的な余裕を持ち、知的好奇心に溢れ、目の前の経済の論理のみで突き動かされないことが、人類の未来にとっても大切だと思うのです。

私は、25年に亘ってオートファジーの研究を進めてきましたが、その中にもたくさんの壁やドラマがありました。現代生物学は、様々な研究手法を駆使することが必要とされ、到底一人の力で達成できるものではありません。私の研究が大きく展開できたのも、この四半世紀に関わった80人を超えるスタッフ、ポスドク、大学院生、それに技術員の方々の日々の努力のおかげです。私は、うらやまれるほどたくさんの優れた仲間たちに恵まれたことに感謝し、この栄誉を共に分かち合いたいと思います。

これまで研究を進める上でお世話になった諸先生、先輩、東京大学、基礎生物学研究所、東京工業大学、それに文科省の科学研究費のサポートに心から感謝の意を表します。

さらに、これまで私を、両親、兄弟姉妹、息子たちも支えてくれました。とりわけ、私の研究センターのわがままな生活にも関わらず、仕事を持ちながら家庭の仕事を献

a marvelous recycling system, of which autophagy is a part, has been created in cells. Organisms never waste precious resources without good reason, and degradation is a process essential for the creation of new life.

Turning to the present state of humankind, I have become strongly aware of the difficult problems that we are now faced with. The hard facts in the wake of the earthquake, tsunami, and nuclear accident that struck East Japan brought me to the painful realization that the foundations of our livelihood are not as firm as we might like to think. Planet Earth has an enormous circulatory system of matter. Organisms form a stable ecosystem as they closely interrelated with each other in the food chain. We have long believed that this planet is highly resilient.

When I think of human society, up until several decades ago when I was a small boy, people used to live in harmony with the natural surroundings in their respective regions. Recently when I studied again the history of Japan during the Edo period, I was profoundly surprised to know that people in Edo, or present-day Tokyo, had formed a wonderful eco-friendly society some 200 or 300 years ago when it was already one of the largest cities in the world. It left a strong impression on me to know that our ancestors in this country were living a spiritually affluent lifestyle and achieving an ecological balance between production and consumption. Turning to our present situation, the reality is that per capita energy consumption in this country has risen to four tons of oil per year as the country has taken its place among the ranks of economic superpowers.

After the Industrial Revolution, progress in science and technology dramatically changed our lifestyles, making it possible for humans to create all sorts of artificial materials, including electronics and plastics. One prime example of this is nuclear power. So long as we engage in various kinds of production, we must always be aware of the efficient use and appropriate processing of resources. I believe there is something that we can learn from other organisms when we consider how we can live without placing an undue burden on the natural environment in order to ensure our survival into the distant future.

Allow me to finish my lecture by sharing my thoughts on basic research. I suspect that one of the reasons why degradation studies did not advance as smoothly as synthesis studies was the vague assumption of many that, compared to synthesis, degradation is a passive process and thus is not involved in any important controlling function. When I began my autophagy studies, other researchers often asked me what autophagy was, and so I had to provide a lot of explanations.

身的に進めてくれた妻、萬里子に感謝します。

最後に、今日の晴れがましい場を頂きました京都賞の推薦者、選考委員の諸先生方、稲盛財団の方々、そして稲盛和夫理事長に心より厚く御礼申し上げます。本日はありがとうございました。

As mentioned earlier, I would venture to say that, whenever some research subject is “in fashion,” scientists should leave the foregoers in that subject to pursue their studies, because whatever is in fashion today may not be so tomorrow. I hope that my words reach the ears of scientists in the younger generations. The important thing is, I believe, to continue doing whatever you find truly interesting, and to have a system that makes this possible.

Science is a means of realizing people’s “desire to understand things.” I think that it truly does not matter what motivates people to become involved in science. The simple desire to be of service to someone or something can be one of the common motives, but it would be very risky if the course of research were to be determined with excessive emphasis on creating something of instant service from a shortsighted perspective. In present-day Japan, and the whole world for that matter, there is a growing tendency to seek greater efficiency. Out of a wish to establish themselves as professional researchers, young scientists tend to do whatever is popular at the moment, with the result that everyone ends up being cast in the same mold. However, I am sure that there are still some who consider things logically and deeply, and others who can discover something just by making close observations of nature. I believe in the existence of a world that can only be seen by those who have taken a roundabout path. The question that we are being required to answer now is, “How can we create an environment where young students of basic science can develop properly?”

Take the progress of autophagy research as an example. It was only just recently that we began to see the possibility of it being of service in overcoming pathological conditions and maintaining good health. This in itself is a very pleasing thing to me, but I did not have any conviction that my research would lead to the elucidation of diseases when I first began. A single discovery can bring about dramatic progress in research, and I must say that the pace of such progress is very rapid today.

I think that it will be highly beneficial for the future of humankind if everyone in our society has a certain amount of mental “breathing room” and intellectual curiosity, not being spurred on only by immediate economic benefits.

I have been involved in autophagy research for 25 years and have encountered many obstacles and dramatic situations along the way. Modern biologists are required to have a good command of various research techniques, and no single person can hope to do everything by him or herself. My research would not have

made such great progress without the daily dedication of more than 80 staff members, postdoctoral researchers, graduate students, and technicians with whom I have had the pleasure of working over the past quarter of a century. I would like to take this opportunity to express my sincere gratitude to those many talented fellow researchers, for whom I am often envied, and I would like to share this honor with them.

I would also like to express my heartfelt appreciation to my supervisors, senior researchers, the University of Tokyo, the National Institute for Basic Biology, and the Tokyo Institute of Technology for their support of my research, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology for funding my scientific research.

I would like to thank my parents, siblings, and sons for their continued support. I am particularly grateful to my wife Mariko, who, despite my self-centered lifestyle as a researcher, has been devotedly taking care of our family while working at the same time.

Last but not least, I offer my deepest appreciation to the nominators and members of the Kyoto Prize selection organization, staff members of the Inamori Foundation, and President Kazuo Inamori for providing me with this superb opportunity to speak to such a wonderful audience. Thank you very much.

稲盛財団 2012——第28回京都賞と助成金

発行 2013年9月30日

制作 公益財団法人 稲盛財団

〒600-8411 京都市下京区烏丸通四条下ル水銀屋町620番地

Phone: 075-353-7272 Fax: 075-353-7270

E-mail admin@inamori-f.or.jp URL <http://www.inamori-f.or.jp/>

ISBN4-900663-28-2 C0000