

領域略称名：多経路自食作用
領域番号：7101

令和6年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「マルチモードオートファジー：多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解」

領域設定期間

令和元年度～令和5年度

令和6年6月

領域代表者 順天堂大学・医学部・教授・小松 雅明

目 次

研究組織

- | | | |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究 | 3 |

研究領域全体に係る事項

- | | | |
|----|-----------------------------------|----|
| 3 | 交付決定額 | 10 |
| 4 | 研究領域の目的及び概要 | 11 |
| 5 | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 13 |
| 6 | 研究目的の達成度及び主な成果 | 15 |
| 7 | 研究発表の状況 | 20 |
| 8 | 研究組織の連携体制 | 25 |
| 9 | 研究費の使用状況 | 26 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況 | 27 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績 | 28 |
| 12 | 総括班評価者による評価 | 29 |

研究組織 (令和6年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	19H05705 マルチモードオートファジー：多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解	令和元年度 ～ 令和5年度	小松 雅明	順天堂大学・医学研究科・教授	1
A01 計	19H05706 選択的オートファジーによる細胞制御	令和元年度 ～ 令和5年度	小松 雅明	順天堂大学・医学研究科・教授	4
A02 計	19H05707 オートファジーシステムの構造学的解明	令和元年度 ～ 令和5年度	野田 展生	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授	2
A03 計	19H05708 マクロオートファジーにおける膜動態と基質選択のメカニズム	令和元年度 ～ 令和5年度	中戸川 仁	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	2
A04 計	19H05709 ミクロオートファジーの作動・制御機構	令和元年度 ～ 令和5年度	阪井 康能	京都大学・農学研究科・教授	2
A05 計	19H05710 膜透過型オートファジーの制御機構	令和元年度 ～ 令和5年度	株田 智弘	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長	1
A06 計	19H05711 動物発生における細胞膜分解の分子機構とその生理機能	令和元年度 ～ 令和5年度	佐藤 健	群馬大学・生体調節研究所・教授	2
A07 計	19H05712 多様なマイトファジーの分子機構と生理的意義の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	神吉 智丈	新潟大学・医歯学系・教授	3
A08 計	19H05713 様々なタイプのオートファジーによる植物の高次機能発現	令和元年度 ～ 令和5年度	吉本 光希	明治大学・農学部・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究 項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	20H05305 哺乳動物多胞体形成とマイクロオートファジーに関するESCRT因子の同定	令和2年度 ～ 令和3年度	森田 英嗣	弘前大学・農学生命科学部・准教授	1
A01 公	20H05306 ピースミールクロロファジーの多様性と選択性賦与のメカニズム	令和2年度 ～ 令和3年度	石田 宏幸	東北大学・農学研究科・准教授	1
A01 公	20H05307 哺乳動物におけるマイクロオートファジーを介した細胞内タンパク質の分解機構	令和2年度 ～ 令和3年度	向井 康治朗	東北大学・生命科学研究所・助教	1
A01 公	20H05308 選択的オートファジーの化合物による制御	令和2年度 ～ 令和3年度	有本 博一	東北大学・生命科学研究所・教授	1
A01 公	20H05309 オートファジーによるRNA修飾ヌクレオシドの分解と再利用の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	魏 范研	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
A01 公	20H05310 内分泌細胞の生理的なホルモン分解機構を解明する	令和2年度 ～ 令和3年度	鳥居 征司	群馬大学・食健康科学教育研究センター・教授	1
A01 公	20H05311 エネルギー代謝制御を介したオートファジーによる組織構築・維持	令和2年度 ～ 令和3年度	荻沼 政之	大阪大学・微生物病研究所・助教	1
A01 公	20H05312 細胞外タンパク質の選択的分解経路の分子機構解析	令和2年度 ～ 令和3年度	板倉 英祐	千葉大学・理学研究院・准教授	1
A01 公	20H05313 単細胞生物におけるオートファゴソーム形成の場を構築する機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	鈴木 邦律	東京大学・新領域創成科学研究科・准教授	1
A01 公	20H05314 オルタナティブ・オートファジーの生理機能解析と通常型との機能分担についての解明	令和2年度 ～ 令和3年度	荒川 聡子	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	1
A01 公	20H05315 リソソーム膜タンパク質のリソソーム内分解メカニズムの解析	令和2年度 ～ 令和3年度	藤田 尚信	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授	1

A01 公	20H05317 TORC1によるマイクロヌクレオ ファジー制御機構	令和2年度 ～ 令和3年度	丑丸 敬史	静岡大学・総合科学技術研 究科・教授	1
A01 公	20H05319 鉄濃度依存的なフェリチンのオー トファジー経路選択性の解析	令和2年度 ～ 令和3年度	藤田 宏明	京都大学・医学研究科・助教	1
A01 公	20H05320 細胞非自律的オートファジーが駆 動する細胞競合の分子機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	井垣 達史	京都大学・生命科学研究所・ 教授	1
A01 公	20H05322 核酸導入によって活性化する選択 的オートファジーの分子機構の解 明	令和2年度 ～ 令和3年度	小川 英知	大阪大学・生命機能研究科・ 特任准教授	1
A01 公	20H05323 小腸上皮におけるマイクロオート ファジーの分子機構	令和2年度 ～ 令和3年度	和田 洋	大阪大学・産業科学研究所・ 准教授	1
A01 公	20H05324 マイトファジーの起点となるタン パク質間相互作用の制御機構	令和2年度 ～ 令和3年度	岡本 浩二	大阪大学・生命機能研究科・ 准教授	1
A01 公	20H05326 破骨細胞・マクロファージにおけ るマイクロオートファジー現象の探 求	令和2年度 ～ 令和3年度	野田 健司	大阪大学・歯学研究科・教授	1
A01 公	20H05329 選択的オートファジーの誘導と認 識の分子メカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	濱崎 万穂	大阪大学・医学系研究科・准 教授	1
A01 公	20H05330 植物の動的成長を駆動する時空間 特異的オートファジー	令和2年度 ～ 令和3年度	郷 達明	奈良先端科学技術大学院大 学・先端科学技術研究科・助 教	1
A01 公	20H05332 分化転換装置としての液胞パイモ ーダル機能の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	佐藤 有紀	九州大学・医学研究院・准教 授	1
A01 公	20H05333 p62/SQSTM1リン酸化促 進剤によるアグリファジー制御の 新規経路	令和2年度 ～ 令和3年度	松本 弦	長崎大学・医歯薬学総合研 究科・講師	1
A01 公	20H05337 直鎖状ユビキチン鎖が制御する新 規オートファジー機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	及川 大輔	大阪市立大学・医学研究科・ 准教授	1

A01 公	20H05338 tRNA autophagy を介した tRNA レパートリーの調節機構の解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	吉久 徹	兵庫県立大学・理学研究科・教授	1
A01 公	20H05339 マイクロリポファジーの脂肪滴・液胞膜接着機構と生理的意義の研究	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	辻 琢磨	順天堂大学・医学研究科・特任助教	1
A01 公	20H05340 リソソームの空間配置はオートファジーを制御し得るか？	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	笹澤 有紀子	順天堂大学・医学研究科・特任助教	1
A01 公	20H05341 マイトファジー破綻によるミトコンドリア解析とパーキンソン病モデルの樹立	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	佐藤 栄人	順天堂大学・医学研究科・先任准教授	1
A01 公	20H05342 リソソーム機能不全からの神経特異的モードのオートファジーの解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	谷田 以誠	順天堂大学・医学研究科・先任准教授	1
A01 公	20H05343 インスリン分泌顆粒分解の空間的・時間的評価と分子機構および病態生理学的意義の検討	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	西田 友哉	順天堂大学・医学研究科・准教授	1
A01 公	20H05345 オートファジーから眺める神経変性疾患の選択的脆弱性のメカニズム	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	浅川 和秀	東京医科大学・医学部・准教授	1
A01 公	20H05347 細胞競合を介して抗腫瘍的に機能するオートファジーモードの解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	昆 俊亮	東京理科大学・生命科学研究所・講師	1
A01 公	20H05348 分泌性オートファジーのシナプス形成における役割の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	井端 啓二	聖マリアンナ医科大学・医・講師	1
A01 公	20H05349 栄養源を有効利用する二段構えのオートファジーシステムの解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	竹松 弘	藤田医科大学・保健学研究所・教授	1
A01 公	20H05350 オルガネラ膜電位を主軸とするリソソーム-細胞膜融合・膜動態制御法の確立	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	納富 拓也	大阪歯科大学・歯学部・講師	1
A01 公	20H05351 膵β細胞の恒常性維持に重要なオートファジーの転写後制御の解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	柳谷 朗子	沖縄科学技術大学院大学・細胞シグナルユニット・研究員	1

A01 公	20H05352 損傷葉緑体を除去するマイクロオートファジーの作動機構	令和2年度 ～ 令和3年度	中村 咲耶	理化学研究所・環境資源科学研究センター・訪問研究員	1
A01 公	20H05353 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおけるオートファジータンパク質の機能解明	令和2年度 ～ 令和3年度	津久井 久美子	国立感染症研究所・主任研究官	1
A01 公	20H05354 アミノ酸トランスポーターが担うオートファジー維持機構と炎症遷延化	令和2年度 ～ 令和3年度	反町 典子	国立国際医療センター研究所・プロジェクト長	1
A02 公	22H04627 ピースミールクロロファジーの多様性と選択性賦与のメカニズム	令和4年度 ～ 令和5年度	石田 宏幸	東北大学・農学研究科・准教授	1
A02 公	22H04628 新規修飾 RNA メタボライトによるオートファジー経路の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	小川 亜希子	東北大学・加齢医学研究所・助教	1
A02 公	22H04629 選択的オートファジーの化合物による制御	令和4年度 ～ 令和5年度	有本 博一	東北大学・生命科学研究科・教授	1
A02 公	22H04630 隣接細胞損傷のもたらず p62 構造体形成の場の加齢による変容の解析	令和4年度 ～ 令和5年度	矢野 環	東北大学・薬学研究科・准教授	1
A02 公	22H04631 (中断) リソソームマイクロオートファジーによるエンドソーム分解機構	令和4年度 ～ 令和5年度	向井 康治朗	東北大学・生命科学研究科・助教	1
A02 公	22H04632 選択的スプライシングが生み出すオートファジー機能の多様性に関する研究	令和4年度 ～ 令和5年度	村田 知弥	筑波大学・医学医療系・助教	1
A02 公	22H04633 原生生物から見出される多様な ATG12 結合系の比較に基づくその作動原理の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	坂本 寛和	千葉大学・医学研究院・特任助教	1
A02 公	22H04634 (廃止) 異常細胞外タンパク質分解の選択性の分子機構解析	令和4年度 ～ 令和5年度	板倉 英祐	千葉大学・理学研究院・准教授	1
A02 公	22H04635 オートリソソーム形成における脂質修飾型 ATG8 の機能解明	令和4年度 ～ 令和5年度	本田 郁子	東京大学・医学系研究科・准教授	1

A02 公	22H04636 膜タンパク質の選択的リソソーム分解を介した新規品質管理機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	林 裕輝	東京大学・薬学系研究科・特任研究員	1
A02 公	22H04637 ESCRT 経路によるマイクロオートファジー/プロテアソーム分解振り分け機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	平山 尚志郎	東京大学・薬学系研究科・助教	1
A02 公	22H04638 ATG 結合系の非オートファジー機能とその神経変性における役割の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	桑原 知樹	東京大学・医学系研究科・講師	1
A02 公	22H04639 第2のマクロオートファジー GOMED の生体での役割	令和4年度 ～ 令和5年度	清水 重臣	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1
A02 公	22H04640 液胞内脂質分解酵素の活性調節機構	令和4年度 ～ 令和5年度	堀江 朋子	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教	1
A02 公	22H04641 メンブレンコンタクトを介した新規・細胞膜分解制御機構とその生理機能	令和4年度 ～ 令和5年度	中津 史	新潟大学・医歯学総合研究科・准教授	1
A02 公	22H04642 TORC1 によるマイクロヌクレオファジー制御機構	令和4年度 ～ 令和5年度	丑丸 敬史	静岡大学・総合科学技術研究科・教授	1
A02 公	22H04643 神経軸索再生におけるオートファジー制御因子の役割	令和4年度 ～ 令和5年度	久本 直毅	名古屋大学・理学研究科・教授	1
A02 公	22H04644 細胞競合を駆動する細胞非自律的オートファジー誘導機構の遺伝学的解明	令和4年度 ～ 令和5年度	永田 理奈	京都大学・生命科学研究所・特定研究員	1
A02 公	22H04645 小腸上皮におけるマイクロオートファジーの分子機構	令和4年度 ～ 令和5年度	和田 洋	大阪大学・産業科学研究所・准教授	1
A02 公	22H04647 マクロオートファジーとマイクロオートファジーの連携	令和4年度 ～ 令和5年度	野田 健司	大阪大学・歯学研究科・教授	1
A02 公	22H04648 ターコイズキリフィッシュを用いたオートファジーによる新規組織形態維持機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	荻沼 政之	大阪大学・微生物病研究所・助教	1

A02 公	22H04649 時空間特異的オートファジーによる植物の動的成長の制御	令和4年度 ～ 令和5年度	郷 達明	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・助教	1
A02 公	22H04650 アミノ酸リサイクルによるオートファジー活性のファインチューニング	令和4年度 ～ 令和5年度	関藤 孝之	愛媛大学・農学研究科・教授	1
A02 公	22H04651 タンパク質凝集体分解促進のための新規アグリファジー誘導経路	令和4年度 ～ 令和5年度	松本 弦	長崎大学・医歯薬学総合研究科・講師	1
A02 公	22H04652 カテプシン群がもたらす中枢神経組織オートファジー・リソソーム分解系のマルチモード	令和4年度 ～ 令和5年度	谷田 以誠	順天堂大学・医学研究科・准教授	1
A02 公	22H04653 マウス初期胚発生と連動したペキソファジー	令和4年度 ～ 令和5年度	杉浦 歩	順天堂大学・医学研究科・講師	1
A02 公	22H04654 Atg タンパク質とミクロリポファジーの関係	令和4年度 ～ 令和5年度	辻 琢磨	北海道大学・遺伝子病制御研究所・特任講師	1
A02 公	22H04655 インスリン分泌顆粒分解の空間的・時間的評価と分子機構および病態生理学的意義の検討	令和4年度 ～ 令和5年度	西田 友哉	順天堂大学・医学部・准教授	1
A02 公	22H04656 (廃止) オルガネロファジーと血管障害	令和4年度 ～ 令和5年度	森戸 大介	昭和大学・医学部・講師	1
A02 公	22H04657 神経細胞のALS脆弱性における選択的オートファジーの役割	令和4年度 ～ 令和5年度	浅川 和秀	国立遺伝学研究所・特命准教授	1
A02 公	22H04658 シナプス形成におけるオートファジーの役割の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	井端 啓二	聖マリアンナ医科大学・医学部・講師	1
A02 公	22H04659 プロテアソームから選択的オートファジーへの新たな活性化機構の解明」	令和4年度 ～ 令和5年度	小林 聡	同志社大学・生命医科学研究科・教授	1
A02 公	22H04660 ミクロクロファジーにおける基質認識・輸送の分子機構	令和4年度 ～ 令和5年度	中村 咲耶	理化学研究所・環境資源科学研究センター・基礎科学特別研究員	1

A02 公	22H04661 (廃止) オートファジーストレスとリソソームストレスを活用した肺線維症治療戦略	令和4年度 ～ 令和5年度	小林 俊彦	東京大学・医化学研究所・特任講師	1
公募研究 計 72 件 (廃止 3 件/中断 1 件を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
令和元年度	248,950,000 円	191,500,000 円	57,450,000 円
令和2年度	318,760,000 円	245,200,000 円	73,560,000 円
令和3年度	338,000,000 円	260,000,000 円	78,000,000 円
令和4年度	325,780,000 円	250,600,000 円	75,180,000 円
令和5年度	327,990,000 円	252,300,000 円	75,690,000 円
合計	1,559,480,000 円	1,199,600,000 円	359,880,000 円

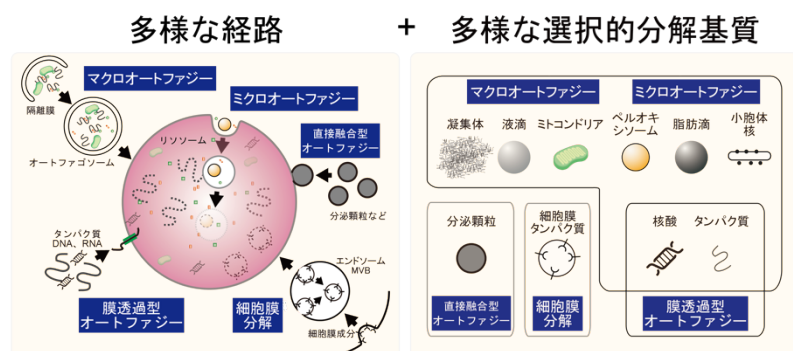
4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

研究の学術的背景

オートファジーと定義される経路は複数存在するが、そのうちの1つマクロオートファジーの研究が、大隅良典博士らの出芽酵母を用いた先駆的な研究、すなわち出芽酵母マクロオートファジーの発見とそれを制御する *ATG (AuTophagy)* 遺伝子の同定により飛躍的に進んだ (Ohsumi *Cell Res* 2014)。 *ATG* 遺伝子群の多くは真核生物に広く保存されているため、逆遺伝学的手法を用いてマクロオートファジーの基本的生理機能、例えば、飢餓適応、発生、タンパク質・オルガネラ恒常性、細胞内病原体分解などが明らかにされてきた (Mizushima & Komatsu *Cell* 2011)。さらに神経変性疾患やがんとの関連も注目されるようになった。このような分野の爆発的な広がりを背景に、2016年、大隅良典博士にノーベル生理学・医学賞が授与された。しかし華々しい分野の発展の一方で、これまでの研究は重要な因子の同定と基本的な生理機能の解明に集中し、メカニズムの理解には程遠い状況である。さらに複数あるオートファジーの一経路に過ぎないマクロオートファジーに研究が集中し、オートファジーの全貌を理解するための研究がなされてこなかった。ところが最近になり、オートファジーは**従来の概念をはるかに超える多様性**を持つことが分かり始めている。まず、マクロオートファジー以外のオートファジー、すなわちリソソーム/液胞膜が陥入して基質を取り込む**ミクロオートファジー**や、基質がリソソーム膜を透過する**膜透過型オートファジー** (シャペロン介在性オートファジーを含む) にも従来知られていない多様なメカニズムや選択的基質 (タンパク質だけでなくオルガネラや核酸など) が存在することがわかってきた (Oku & Sakai et al., *BioEssays* 2018, Fujiwara et al., *J Biochem* 2017)。そして、受精卵などの特殊な細胞で時期特異的に展開されるエンドサイトーシスを介した**細胞膜分解** (細胞成分のリソソーム分解という点で広義のオートファジーに該当) やリソソームとオルガネラが直接融合する**直接融合型オートファジー** (従来のクリノファジーを含む) が、個体発生などにおいて重要な働きを担うことが示唆されている (Sato M & Sato K *Traffic* 2013, Goginashvili et al., *Science* 2015)。さらに、**オートファジーが選択性を有し**、時空間的に制御されたタンパク質 (相分離した顆粒や凝集体の状態を含む)、核酸、オルガネラなどの選択的分解により、遺伝子発現や細胞内代謝、ひいては個体としての健康維持、老化抑制にまで働くことが明らかになってきた (Hansen et al., *NRMCB* 2018)。**多様な経路で実行されるオートファジーやそれらによる選択的基質分解 (マルチモードオートファジーと提唱) は相互に関連し**、細胞の環境適応、恒常性、分化などの幅広い細胞機能を制御すると考えられる (右図)。細胞内分解の全体像を知るためには、これまでのマクロオートファジー重視の研究ではなく、多様なオートファジー経路の研究をバランス良く推進し、統合的に理解することが必須である。そこで、マルチモードオートファジーに関する国際的リーダーを集結させるとともに今後の領域を担うる新進気鋭の若手研究者を含め強力でありつつも将来を見据えた体制を構築し、さらに最先端の多様な技術を取り入れた分野横断的研究を推進することで、領域の格段の発展と

マルチモードオートファジー



1. 分子機構及び生理機能を様々なモデル動物を用いて解明
2. 連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化を解明

飛躍的な展開のみならず自己成分分解の統合的な理解により新たな学術領域の創生を目指す。

どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか

マクロオートファジーは日本が中心となって発展させてきた分野である。本領域は、マクロオートファジーに関する研究成果と知識・技術の蓄積を土台として、新規に見出されつつある多様な経路や選択性を有するオートファジー全体を視野に独創的・革新的な研究を行うものであり、従来の(マクロ)オートファジー領域の単純な延長ではない。「マルチモードオートファジー」という新しい枠組みで細胞内リソソーム分解全体を統合的に理解することを目的とした。そのために**多様な生物種の活用、さらにはオミクス解析、構造生物学、超微形態学などの多面的な解析手法を総動員する**体制を計画班内に敷いている。以上の新しい枠組みと万全の研究体制により、本領域は当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すものであり、さらには既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すものにも合致すると判断される。

領域設定期間終了後に期待される成果等

1. オートファジーの分子メカニズムの解明

多様なオートファジーを駆動する因子の同定やそれらの作動機構が明らかとなる。

2. オートファジーによる選択的分解の分子機構と生理機能

各オートファジーにおけるタンパク質(相分離した顆粒や凝集体の状態を含む)、核酸、オルガネラなどの選択的認識機構、それらの分解による細胞制御機構が明らかとなる。新規選択的基質の同定も期待される。

3. オートファジーの多様性に基いたリソソーム分解の意義の全体像理解

各オートファジーの連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化などの統合的な理解が進む。

オートファジーは複雑で多様な膜動態を含むことから、その分子機構の解明により、これまでにない細胞生物学の共通原理や概念を確立することができると考えられる。さらに、オートファジーによる自己成分分解の完全理解は、ユビキチンやその他の分解系と総合した細胞内分解という枠組みを超え、より大きな領域の創出につながることも期待される。

オートファジーは極めて基本的な生体システムであるため、この領域の成果は多くの分野へ波及効果をもたらすことが期待される。特に、オートファジーシステムとしての新たな生理機能(全身代謝や老化制御における役割など)の発見や、生体内における各オートファジーの活性測定マーカーやプローブの開発、各オートファジーの促進剤あるいは阻害剤の開発によるがんや神経変性疾患といったオートファジー障害関連疾患の予防や治療に結びつくことが期待される。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

採択時の科学研究費補助金審査部会における所見

本研究領域は、多様なオートファジー経路を視野に入れ、オートファジー概念を、動植物を含む多様なモデル生物を用いて拡張し、旧来の学問の枠を超えた新しい研究領域を切り拓こうとする意欲的な提案である。特に、各オートファジー経路間の関係性（選択性、寄与率、相乗・相反性等）の分子機構へ迫ることはオートファジーの全体像の解明に向けた重要なステップであり、世界に先んじて成し遂げるためには、本研究領域のような研究グループ形成が必須である。また、オートファジー研究を国際的にリードする中堅や若手研究者主体の体制になっており、計画研究間及びその関連研究者間の研究連携は用意周到かつ強固であり、革新的な成果が期待できる。公募研究の採択枠を十分に確保することでオートファジー研究分野の裾野を広げること、さらには海外の主要な研究チームとの連携も計画されており、学術的・社会的な波及効果が期待される。

一方、研究提案には依然としてマクロオートファジー研究が多く含まれている。公募研究課題としてマクロオートファジー以外の課題を積極的に採択することで、多様なオートファジー経路の研究をバランス良く推進し、統合的に理解することが望まれる。

対応策

公募班の公募開始前に、領域ホームページに「本領域の未解決課題」を記載し (http://proteolysis.jp/multimode_autophagy/unsolved/)、多様なオートファジー経路の研究の必要性をアピールした。さらに、公募班の審査にあたり審査委員には、【領域代表者コメント記載欄 「領域代表者の立場から見た公募研究への期待等」】に以下のコメントをし、配慮をお願いした。

マルチモードオートファジーは、マクロオートファジー、マイクロオートファジー、膜透過型オートファジー、エンドサイトーシス経路を介した細胞膜分解、オルガネラと液胞・リソソームとの直接融合などを含むが、それらを差別化して評価しない。

ただし、領域の運営基盤を強化する観点から

- モードの間の連携に関する課題
- 新規オートファジー経路、新規選択的基質分解に関わる課題
- 計画班でカバーできていない実験系（計画班に含まれないモデル生物を使用）、方法論（数理物理学など）を含む課題

はできるだけ考慮して審査をお願いしたい。

その結果、マイクロオートファジーや細胞膜（細胞外タンパク質を含む）分解を対象とした公募班員を取り入れることができた。さらに、可溶性タンパク質からオルガネラまで多様な選択的基質、そして酵母、アメーバ、ショウジョウバエ、植物など多彩な生物種を扱う公募班員を採択することができ、多面的な領域運営に貢献できると考えている。実際、すでに計画班-公募班、公募班同士の共同研究が展開されており、それらの幾つかは既に成果が出ている。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

中間評価結果

A+（研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる）

採択時の科学研究費補助金審査部会における所見

本領域研究は、オートファジーの多様な経路と選択的な基質分解、その生理機能や疾患との関わり

を解明しようとする意欲的な研究であり、動植物を含む多様なモデル生物を用いてオートファジーの全体像の解明を目指す。マクロオートファジーに関する研究成果と知識・技術の蓄積を土台として、ミクロオートファジーをはじめ新規に見出された多様な経路や選択的基質分解の分子メカニズムの解析など、オートファジー全体を視野に独創的かつ革新的な研究が進められており、その成果が新たな細胞内ダイナミクス理解につながりつつある。

当初掲げられていた内容に対する研究が順調に進んでいるだけでなく、オートファジーの開始機構や基質選択性などについて目覚ましい成果が見られ、高く評価できる。さらに、総括班のリーダーシップの下、多数の幅広い公募研究が加わり、技術提供などの連携体制がとられ、総合的に非常によくオーガナイズされている。

今後は、オートファジー研究の各論にとどまる可能性を避けるべく、分子機構の詳細な研究に加えて、生理機能の解析などを通じて、多様性の中での共通性についても明確な研究方針を掲げて研究領域を推進いただき、新学術領域の形成に向けて更なる成果が生み出されることも期待したい。

対応策

オートファジー研究領域の格段の発展・飛躍的な展開は勿論のこと、統一的な概念の構築も考え、且つ新たな学術分野を確立するために、領域内連携をさらに深化する。また、総括班会議において領域外アドバイザーによる統合的な評価を受ける。また、数理物理、ソフトマター、ケミカルバイオロジーなどの当該領域に含まれないエキスパートとの共同研究を推奨し、多面的に研究を推進する。さらに、生理機能の解析のため、計画班のマルチオミクス解析や先端バイオイメージング支援プラットフォーム、先端モデル動物支援プラットフォームなどの利用を班員に推奨する。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内までに何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

本領域では多彩なモードのオートファジーを総合的に解析するため、各課題に対応する学問分野は多岐にわたる。しかし、それらを個々に分類するよりも横断的に推進する方が効率的であると判断されるため、**領域には研究項目は設置していない**。便宜上、マクロオートファジー、マイクロオートファジー、膜透過型オートファジー、細胞膜分解、選択的オートファジー、そしてオートファジーの統合的理解/生理機能の6つのテーマに分けて解説する。

マクロオートファジー

「始動ステップ」における、始動複合体の構造と機能の解明、隔離膜前駆体形成機構などの解析を行う。それに続く「膜伸長ステップ」では、隔離膜の伸長機構、脂質膜の供給源の解析を行う。これらの素過程の一部は試験管内での再構成を目指す。

始動ステップ、膜伸長ステップともに当初の予想を上回る研究進捗があった。これは計画班の野田(展)によるタンパク質科学、構造生物学的解析を中心に領域内の有機的な連携によって成し遂げられた。

マイクロオートファジー

液胞またはリソソーム膜の陥入によっておこるマイクロオートファジーについては、液胞膜のドメイン形成、陥入や閉じ込み機構における ESCRT 分子あるいは Atg 分子の役割などの分子機構を明らかにするとともに、ペルオキシソームあるいは核の分解におけるマクロとマイクロの連携や使い分けの制御機構の解明を目指す。

マイクロオートファジーとマクロオートファジーの連携や使い分けに関する多くの知見が得られた。これは、主に計画班の吉本、公募班の中村を中心に植物を利用した領域内共同研究、公募班の野田(健)らの研究から見えてきた。さらに、公募班の和田や向井らによりマイクロオートファジーの生理機能が明らかにされた。

膜透過型オートファジー

リソソーム膜を直接透過する経路について核酸をモデル基質として、透過を担う輸送体の同定と機能・構造的解析、エネルギー基盤、制御機構、生理的意義の解析を行い、その結果をタンパク質などの他の基質へと応用する。

株田らにより核酸のリソソーム取り込み機構 RNautophagy/DNautophagy (RDA)の分子機構のみならず、RDNの生理機能の理解も進んだ。

細胞膜分解

細胞膜成分のリソソーム分解に関しては、まず線虫、マウスを用いた動物個体の発生過程におけるライブイメージング解析系を構築し、分解基質群の同定およびこれらの選別機構を解明する。最終的には発生の時間軸に沿った細胞膜分解の誘導から膜動態までの分子機構の解明を目指す。計画班の佐藤(健)と佐藤(美)のグループにより受精後に生じる初期胚発生に向けた細胞膜分解機構の分子機構、生理的意義が明らかにされた。

選択的オートファジー

オートファジーによる多様な基質の選択的分解は、細胞の環境適応、恒常性、分化などの幅広い細胞機能を制御する。本領域では、マクロオートファジーによるタンパク質、相分離した顆粒、ミトコンドリア、核の分解、マイクロオートファジーによる脂肪滴、ペルオキシソーム、核、緑葉ペルオキシソームの分解、膜透過型オートファジーによる核酸およびタンパク質の分解、膜タンパク質を含む細胞膜成分の分解など、各オートファジーのほぼすべての主要なターゲットを対象に、分解基質から始まる各オートファジーの始動機構とその制御機構、受容体の構造生物学的特性、分解の生理的意義を明らかにする。

高次会合体形成や液-液相分離が選択的オートファジーを駆動するファクターであることが、酵

母、高等動物ともに明らかになった。また、受精後に起こる精子オルガネラの選択的なオートファジーや PINK1-Parkin 依存性ミトファジーの詳細な分子機構を解明した。さらに、密な領域内共同研究により新たなミトファジー必須因子や新規オートファジー経路の発見があった。

オートファジーの統合的理解/生理機能

計画班による異なる経路、異なるモデル生物を対象とする様々な階層でのオートファジー研究をフィードバックするとともに、高度なオミクス技術を有する計画班研究者によるリポドーム解析、メタボローム解析、プロテオーム解析などのオミクス解析を駆使し、全オートファジーの連携、時系列、分解寄与度、機能進化を明らかにする。

マクロオートファジーによるセリン供給を介した 1 炭素代謝 (酵母)、種子の長期間に渡る発芽能力維持 (植物)、ミクロオートファジーによる炎症シグナル収束 (哺乳動物)、膜透過型オートファジーによるウイルス増殖抑制 (哺乳動物)、細胞膜分解における多精子受精拒否 (線虫) など多様なモデル生物においてマルチモードオートファジーの多彩な生理機能が明らかになった。

(2) 本研究領域により得られた成果について

マクロオートファジー

前半期

- 野田 (展) - 大隅 - 鈴木 (計画班-公募班共同研究)
オートファゴソーム形成の場である pre-autophagosomal structure (PAS) の実体が、Atg1 複合体が液-液相分離することで形成された液滴であることを見出した (*Nature* 2020)。さらに、高速 AFM 用いて Atg1 および Atg13 の天然変性領域を可視化することにも成功した (*Nat. Nanotechnol.* 2021)。
- 野田 (展) - 中戸川 - 大隅 - 辻 (計画班-公募班共同研究)
Atg9 の立体構造をクライオ電子顕微鏡で決定するとともに、Atg9 が脂質スクランブル活性を有すること、その活性がオートファゴソーム形成に重要であることを明らかにした (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020, *J. Cell Biol.* 2021)。
- 野田 (展) - 中戸川 - 神吉 - 小松 - 大隅 (計画班共同研究)
膜上の Atg8-PE のコンフォメーションを NMR を用いて決定するとともに、Atg8-PE が膜摂動活性を有すること、その活性が効率的なオートファジーに重要であることを見出した (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 2021)。
- 野田 (健) - 佐藤 (健) - 佐藤 (美) - 濱崎 - 和栗 (公募班-計画班共同研究)
小胞体に局在する膜タンパク質 ERdj8 がオートファゴソームの大きさを制御する機構を担うことを見出した (*J. Cell Biol.* 2020)。
- 藤田 (尚) (公募班)
筋細胞のリモデリングに伴い、マクロオートファジーに依存して形成される管状のオートリソソームネットワークを見出し、その機能を解析した (*J. Cell Sci.* 2020)。
- 荒川 (公募班)
Atg5 や Atg7 を用いない新規オートファジー (Alternative autophagy) に関する研究を進め、その実行分子として Wipi3 を同定した。Wipi3 はゴルジ体膜を湾曲させ隔離膜とする段階に必須であること、Wipi3 が小脳のプルキンエ細胞における鉄の蓄積を防いでいることを見出した (*Nat. Commun.* 2020)。

中間評価以降

- 野田 (展) - 中戸川 (計画班共同研究)
Atg8-PE とその E1、E2、E3 酵素が脂質膜上で弱い多価相互作用を通して動的な網目状構造を形成することを NMR および高速 AFM で明らかにするとともに、その網目状構造が隔離膜の成形過程に働くことを *in vitro* 再構成により明らかにした (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 2024)。
- 中戸川 (計画班)
伸張中の隔離膜の開口部を拡張するメカニズムを明らかにした (*Nat. Commun.* 2023)。
- 堀江 (川俣) - 大隅 (公募班-計画班共同研究)、鈴木 (公募班)
Atg15 による出芽酵母液胞内での膜脂質分解機構を明らかにした (*J. Cell Biol.* 2023, *Cell Rep.* 2023)。
- 本田 (小山) (公募班) オートファゴソームの電子顕微鏡画像を統計的に解析し、それを基にオートファゴソームの形態を数理モデルで説明した (*Nat. Commun.* 2024)。

ミクロオートファジー

前半期

- 吉本 (計画班)
植物の NH₄ ストレス条件下ではマクロオートファジーのフラックスが阻害され、一方でミクロオー

トファジーが誘導されることを見出した (*Plant J.* 2021)。

- 中村一石田 (公募班共同研究)
損傷葉緑体を丸ごと除去するマイクロオートファジー (マイクロクロロファジー) が、既知の葉緑体ユビキチン化機構とは独立に働くことを明らかにした (*Plant Physiol.* 2020)。
- 野田 (健) (公募班)
酵母液胞膜タンパク質 Tag1 がマイクロオートファジーにより取り込まれ分解されることでマクロオートファジーの終結を制御することを見出した (*J. Cell Sci.* 2021)。
- 和田 (公募班)
哺乳類初期胚では、エンドソームのマイクロオートファジーが細胞外のシグナル分子の動的バランスを制御して組織構築の一翼を担うことを明らかにした (*Cell Rep.* 2020)。

中間評価以降

- 向井一和栗 (公募班-計画班共同研究)
自然免疫分子 STING がリソソームによるマイクロオートファジーによって分解されて、炎症シグナルが収束することを見出した (*Nat. Cell Biol.* 2024)。
- 藤田 (宏) (公募班)
NCOA4 の相分離とそのマイクロオートファジー分解を介した鉄ホメオスタシス調節機構を見出した (*EMBO Rep.* 2022)。

膜透過型オートファジー

前半期

- 株田 (計画班)
RNautophagy/DNautophagy (RDA)における核酸トランスポーターSIDT2 の細胞質側ドメインが核酸と結合すること、この結合がリソソーム内への核酸の輸送に重要であることを見出した。また、SIDT2 の細胞質ドメインは、CAG リpeat 依存的にハンチントン病の原因遺伝子である HTT (huntingtin) の mRNA と結合し、HTT 凝集体量を減少させることを見出した (*Autophagy* 2020)。

中間評価以降

- 株田 (計画班)
RNautophagy/DNautophagy の制御分子 SIDT2 や LAMP2C の発現が、核酸の自然免疫受容体シグナル活性化により上昇し、ウイルス核酸の分解やウイルス増殖抑制に寄与することを見出した (*RNA Biol.* 2024)。

細胞膜分解

前半期

- 佐藤 (健) (計画班)
2細胞期において分解から免れる卵細胞膜タンパク質として CD9 を同定した。また、その結晶構造解析に貢献した (*Nat. Commun.* 2020)。
- 佐藤 (健) - 佐藤 (美) (計画班共同研究)
マウス受精卵においては2細胞期に卵細胞膜タンパク質の選択的分解が惹起され、クラスリン依存的エンドサイトーシスを介してリソソームで分解されることが明らかとなった (*Development* 2021)。

中間評価以降

- 佐藤 (健) - 佐藤 (美) (計画班共同研究)
線虫において受精後に起こる卵母細胞膜タンパク質の分解に関わる因子としてユビキチンリガーゼ MARC-3 と E2 酵素 LET-70 を同定した。また、これらの因子が体内受精する動物では未解明であった早期の多精子受精拒否機構に関与することを発見した (*Nat. Commun.* 2023)。

選択的オートファジー

前半期

- 小松一野田 (展) - 和栗 (計画班共同研究)
選択的オートファジー受容体 p62 液滴がオートファゴソーム形成および抗酸化ストレス応答のプラットフォームとして機能することを見出し、オートファジーアダプタータンパク質 NBR1 が p62 液滴形成を促進することを見出した (*EMBO Rep.* 2020, *Nat. Commun.* 2021)。
- 野田 (展) - 大隅一鈴木 (計画班-公募班共同研究)
酵母 Cvt 経路は実は液滴選択的オートファジーであり、液滴の液体度が選択的オートファジーの効率に重要であることを見出した (*Mol. Cell* 2020)。
- 中戸川一野田 (展) (計画班共同研究)
ER ファジー受容体群と Atg8 との相互作用基盤を結晶解析で明らかにするとともに、Atg40 は Atg8

とともに高次会合体を形成することで ER の折り畳みに働くことを見出した (*Nat. Commun.* 2020)。

- 松田 (計画班)
アダプタータンパク質 Optineurin とオートファジー関連因子 ATG9 の特異的な相互作用が、Parkin 依存的なミトファジーの進行に重要であることを見出した (*J. Cell Biol.* 2020)。
- 中村-吉本 (公募班-計画班共同研究)
リン酸欠乏時に窒素栄養を過剰に施与した際に、葉緑体の部分分解オートファジーが活性化し、リン酸欠乏症状を和らげることを見出した (*Plant Physiol.* 2021)。
- 中村-石田 (公募班共同研究)
紫外線障害を受けた植物の葉の細胞において、機能不全ミトコンドリアを除去する選択的ミトファジー経路を見出した (*Plant Cell Physiol.* 2021)。

中間評価以降

- 小松-和栗-野田 (展) (計画班共同研究)
革新的液滴精製法と選択的オートファジー不能マウスを駆使し、新規選択オートファジー基質として超分子複合体 Vault を同定した (*Dev. Cell* 2023)。
- 中戸川 (計画班)
オートファゴソーム形成に必須のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ複合体がオートファゴソーム形成の場に局在化するメカニズムを明らかにした (*J. Cell Biol.* 2023)。
- 神吉-野田 (展) (計画班共同研究)
酵母における新規ミトファジー必須因子 Atg44 について結晶構造を決定するとともに、単独で膜分裂活性があること、ミトファジーにおいてミトコンドリアの断片化に関わることを明らかにした (*Mol. Cell* 2023)。
- 佐藤 (健) -佐藤 (美) (計画班共同研究)
線虫において受精後に起こる精子オルガネラの選択的オートファジーにおいて、ALLO-1 が受精後直後にまず精子オルガネラを認識し、その後、IKKE-1 のキナーゼ活性を介したオートファジー実行因群のリクルートが重要であることを解明した (*Nat. Commun.* 2023)。
- 松田 (計画班)
オートファジーアダプターOPTN が、損傷ミトコンドリアと隔離膜の接触する特別な領域で Ser/Thr キナーゼ TBK1 を活性化して効率良くミトファジーを進行させることを示した (*EMBO J.* 2024)。

オートファジーの統合的理解/生理機能

前半期

- 大隅 (計画班)
出芽酵母オートファジーによる mRNA 分解には優先性があり、mRNA 量の調節に寄与することを明らかにした。オートファジーは一部の mRNA を優先的に分解することで効率良く遺伝子の発現を調節していることが想定される (*Nat. Commun.* 2021)。また、ミトコンドリアの呼吸活性が必要になる条件下ではオートファジーによるセリン供給とそれに続く one-carbon metabolism が細胞の増殖を支えることを見出した (*Nat. Commun.* 2020)。
- 魏 (公募班)
リソソームでの RNA 分解によって産生される N⁶-methyladenosine がアデノシン A3 受容体の強力なリガンドとして作用し、肥満細胞を活性することで I 型アレルギー応答に関わることを見出した (*Mol. Cell* 2021)。

中間評価以降

- 小松-和栗-野田 (展) (計画班共同研究)
UFM1 システムによるリボソーム関連品質管理制御 (*Sci. Adv.* 2023, *Mol. Cell* 2024)。
- 小松-和栗-野田 (展) (計画班共同研究)
相分離 p62 body がリン酸化を受けることで、KEAP1 を p62 body 内に捕捉し、転写因子 NRF2 を活性化するストレス応答機構を明らかにし、p62 body が機能的な液滴であること示した (*EMBO J.* 2023)。
- 吉本 (計画班)
種子の胚乳においてオートファジーが働き酸化ストレスが抑制され、胚乳細胞の品質が維持されることが、種子が長期間に渡り発芽能力を保つうえで重要であることを明らかにした (*PNAS* 2024)。
- 井垣 (公募班)
転写共役因子 Yki/YAP を活性化した細胞は、TOR シグナルを介してタンパク質合成能を亢進し、これにより隣接細胞にオートファジーを誘導して細胞死を起こす「スーパーコンペティション」現象を引き起こすことを見出した (*Curr. Biol.* 2022)。

- 昆（公募班）
正常上皮細胞に囲まれた活性化 RasV12 変異細胞ではリソソームの機能が低下し、細胞内に蓄積したオートファゴソームが細胞競合を正に制御することを明らかにした (*Cell Rep.* 2022)。
- 桑原（公募班）
オートファジー関連システム V-ATPase-ATG16L1 axis がパーキンソン病病因キナーゼ LRRK2 を活性化すること、この活性化により α シヌクレインの細胞外放出がもたらされることを見出した (*J. Cell Biol.* 2024, *iScience* 2024)。
- 林（公募班）
TOLLIP 依存的変性膜タンパク質分解経路 (*EMBO J.* 2023)。

まとめ

マクロオートファジーの分子機構と膜動態の解析では Atg1 複合体が液滴であること、Atg9 が脂質スクランブル活性を有すること、膜上 Atg8-PE に膜摂動活性を明らかにするとともに、隔離膜形成の一部 *in vitro* 再構成に成功するなど極めて重要な発見が得られた。また、数理モデルを取り入れ、伸張中の隔離膜の開口部を拡張するメカニズムや液胞内での膜脂質分解機構を明らかにした。オートファジーの選択性においても、新規受容体や基質の同定、基質や受容体の液-液相分離や高次複合体形成の必要性など重要な発見が相次いだ。さらに、密な領域内共同研究により新規マイトファジー必須因子 Atg44 や新規選択的オートファジー経路 vault-phagy を発見した。ミクロオートファジーに関しても、自然免疫分子 STING の分解による炎症シグナル収束などが解明され、ミクロオートファジーの生理機能の一端が明らかとなった。さらに、マクロオートファジーとミクロオートファジーの連携に関して、現象にとどまらない分子メカニズムに基づいた知見が得られ、オートファジーの統合的理解が進んだと言える。膜透過型オートファジー、細胞膜分解に関しても、分子実体や制御因子の同定が進んだ。特に、細胞膜分解では、動物では未解明であった早期の多精子受精拒否機構を明らかにした。生理機能の解明においても、哺乳類だけでなく、植物、線虫、昆虫、原虫、酵母などの幅広い範囲で研究を進めることができた。さらに、関連する研究からオートファジーレセプター TOLLIP による新たな変性膜タンパク質分解経路やユビキチン様修飾系 UFM1 システムによる ER-phagy やリボソーム関連品質管理制御機構が明らかとなった。

総括班では、オートファジーに関する国際会議や通常の領域会議・若手の会の開催、ウェブでのオートファジーフォーラムの設置、プロトコール集やマルチモードオートファジーの未解決・未解明点の公開を行い、オートファジー研究を拡大するためのセンターとしての役割を十分に果たしたと言える。

これまでの研究成果は世界的に見ても非常にレベルが高く、当初の見込みを上回るものであると考えている。これらは主に計画班を中心にして進められているが、上述したように公募班との有機的連携も大きな力になっている。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和6年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

主要論文

計画班代表 小松雅明（研究分担者 和栗聡、杉浦悠毅、李賢哲）

1. *Komatsu M., *Inada T, *Noda NN. The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology. *Mol Cell*. 84:156-169 (2024).
2. Ishimura R[#], Ito S[#], Mao G, Komatsu-Hirota S, *Inada T, *Noda NN, *Komatsu M. Mechanistic insights into the roles of the UFM1 E3 ligase complex in ufmylation and ribosome-associated protein quality control. *Sci Adv*. 9:eadh3635 (2023).
3. Ikeda R, Noshiro D, Morishita H, Takada S, Kageyama S, Fujioka Y, Funakoshi T, Komatsu-Hirota S, Arai R, Ryzhii E, Abe M, Koga T, Motohashi H, Nakao M, Sakimura K, Horii A, Waguri S, *Ichimura Y, *Noda NN, *Komatsu M. Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response. *EMBO J*. 42:e113349 (2023).
4. Kurusu R[#], Fujimoto Y[#], *Morishita H[#], Noshiro D, Takada S, Yamano K, Tanaka H, Arai R, Kageyama S, Funakoshi T, Komatsu-Hirota S, Taka H, Kazuno S, Miura Y, Koike M, Wakai T, Waguri S, Noda NN, *Komatsu M. Integrated proteomics identifies p62-dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex. *Dev Cell*. 158:1189-1205 (2023).
5. Kageyama S, Gudmundsson SR, Sou YS, Ichimura Y, Tamura N, Kazuno S, Ueno T, Miura Y, Noshiro D, Abe M, Mizushima T, Miura N, Okuda S, Motohashi H, Lee JA, Sakimura K, Ohe T, Noda NN, Waguri S, *Eskelinen EL, *Komatsu M. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. *Nat Commun*. 12:16 (2021).

計画班代表 野田展生（研究分担者 福田善之）

1. Alam JM, Maruyama T, Noshiro D, Kakuta C, Kotani T, Nakatogawa H, *Noda NN. Complete set of the Atg8-E1-E2-E3 conjugation machinery forms an interaction web that mediates membrane shaping. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 84:156-169 (2024).
2. Maruyama, T., Alam, J. M., Fukuda, T., Kageyama, S., Kirisako, H., Ishii, Y., Shimada, I., Ohsumi, Y., Komatsu, M., Kanki, T., Nakatogawa, H. and *Noda, N. N. Membrane perturbation by lipidated Atg8 underlies autophagosome biogenesis. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 28:583-593 (2021).
3. Matoba, K., Kotani, T., Tsutsumi, A., Tsuji, T., Mori, T., Noshiro, D., Sugita, Y., Nomura, N., Iwata, S., Ohsumi, Y., Fujimoto, T., Nakatogawa, H., Kikkawa, M. and *Noda, N. N. Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 27, 1185-1193 (2020).
4. Yamasaki, A., Alam, J. M., Noshiro, D., Hirata, E., Fujioka, Y., Suzuki, K., Ohsumi, Y. and *Noda, N. N. Liquidity is a critical determinant for selective autophagy of protein condensates. *Mol. Cell* 77, 1163-1175 (2020).
5. Fujioka, Y., Alam, J. M., Noshiro, D., Mouri, K., Ando, T., Okada, Y., May, A. I., Knorr, R. L., Suzuki, K., Ohsumi, Y. and *Noda, N. N. Phase separation organizes the site of autophagosome formation. *Nature* 578, 301-305 (2020).

計画班代表 中戸川 仁（研究分担者 大隅良典）

1. Kotani T, Sakai Y, Kirisako H, Kakuta C, Kakuta S, Ohsumi Y, *Nakatogawa H. A mechanism that ensures non-selective cytoplasm degradation by autophagy. *Nat. Commun*. 14: 5815 (2023).
2. Mochida K, Otani T, Katsumata Y, Kirisako H, Kakuta C, Kotani T, *Nakatogawa H. Atg39 links and deforms the outer and inner nuclear membranes in selective autophagy of the nucleus. *J. Cell Biol*. 221 (2): e202103178 (2022).
3. Makino S, Kawamata T, Iwasaki S, *Ohsumi Y. Selectivity of mRNA degradation by autophagy in yeast. *Nat Commun*. 12: 2316 (2021).
4. Mochida K, Yamasaki A (these authors contributed equally to this work), Matoba K, Kirisako H, *Noda. NN, *Nakatogawa H. Super-assembly of ER-phagy receptor Atg40 induces local ER remodeling at contacts with forming autophagosomal membranes. *Nat Commun*. 11:3306 (2020).
5. May AI, Prescott M, *Ohsumi Y. Autophagy facilitates adaptation of budding yeast to respiratory growth by recycling serine for one-carbon metabolism. *Nat Commun*. 11:5052 (2020).

計画班代表 阪井康能（研究分担者 奥 公秀）

1. *Sakai Y, Oku M. ATG and ESCRT control multiple modes of microautophagy. *FEBS Lett*. 598: 48-58 (2024).
2. Ohsawa S, Oku M, Yurimoto H, *Sakai Y. Regulation of peroxisome homeostasis by post-translational modification in the methylotrophic yeast *Komagataella phaffii*. *Front. Cell Dev. Biol*. 10: 887806 (2022).
3. Shiraishi K, *Sakai Y. Autophagy as a survival strategy for eukaryotic microbes living in the phyllosphere. *Front. Plant Sci*. 13: 867486 (2022).
4. Ohsawa S, Inoue K, Isoda T, Oku M, Yurimoto H, *Sakai Y. Methanol sensor Wsc1 and MAP kinase suppress degradation of methanol-induced peroxisomes in methylotrophic yeast. *J. Cell Sci*. 134:jcs.254714 (2021).

- Pang Y, Yamamoto H, Sakamoto H, Oku M, Mutungi JK, Sahani MH, Kurikawa Y, Kita K, Noda NN, Sakai Y, *Jia H, *Mizushima N. Evolution from covalent conjugation to non-covalent interaction in the ubiquitin-like ATG12 system. *Nat Struct Mol Biol.* 26: 289-296 (2019).

計画班代表 株田智弘

- Fujiwara Y, Oroku K, Zhou Y, Takahashi M, Katayama T, Wada K, Tsutsumi N, Sato T, *Kabuta T: Expression of RNautophagy/DNautophagy-related genes is regulated under control of an innate immune receptor. *RNA Biol* 21:1-9 (2024)
- Contu VR, Sakai R, Fujiwara Y, Kabuta C, Wada K, *Kabuta T. Nucleic acid uptake occurs independent of lysosomal acidification but dependent on ATP consumption during RNautophagy/DNautophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 12;644:105-111 (2023)
- Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, *Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochem Int* 152:105243 (2022)
- Takahashi M, Seki M, Nashimoto M, *Kabuta T. Perturbing the normal level of SIDT1 suppresses the naked ASO effect. *J Nucleic Acids* 2021:2458470 (2021)
- Hase K, Contu VR, Kabuta C, Sakai R, Takahashi M, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi SI, Fujiwara Y, Wada K, *Kabuta T. Cytosolic domain of SIDT2 carries an arginine-rich motif that binds to RNA/DNA and is important for the direct transport of nucleic acids into lysosomes. *Autophagy* 16(11):1974-1988 (2020)

計画班代表 佐藤健 (研究分担者 佐藤裕公)

- Kawasaki I, Sugiura K, Sasaki T, Matsuda N, *Sato M, *Sato K. MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun.* 15(1):792. (2024)
- *Satouh Y, Tatebe T, Tanida I, Yamaguchi J, Uchiyama Y, *Sato K. Endosomal-lysosomal organellar assembly (ELYSA) structures coordinate lysosomal degradation systems through mammalian oocyte-to-embryo transition. *BiorRxiv*, doi.org/10.1101/2023.12.29.573616
- Maejima I, Hara T, Tsukamoto S, Koizumi H, Kawauchi T, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Isobe I, Emoto K, Kosako H, *Sato K. RAB35 is required for murine hippocampal development and functions by regulating neuronal cell distribution. *Commun Biol.* 6(1):440. (2024)
- *Satouh Y, *Sato K. Reorganization, specialization, and degradation of oocyte maternal components for early development. *Reprod Med Biol.* 22(1):e12505. (2023)
- Morita A, Satouh Y, Kosako H, Kobayashi H, Iwase A, *Sato K. Clathrin-mediated endocytosis is essential for the selective degradation of maternal membrane proteins and preimplantation development. *Development* 148(14):dev199461. (2021).

計画班代表 神吉智丈 (研究分担者 松田憲之、佐藤美由紀)

- *Yamashita SI, Sugiura Y, Matsuoka Y, Maeda R, Inoue K, Furukawa K, Fukuda T, Chan DC, *Kanki T. Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis by downregulating mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death Differ.* In press (2024)
- Fukuda T, Furukawa K, Maruyama T, Yamashita SI, Noshiro D, Song C, Ogasawara Y, Okuyama K, Alam JM, Hayatsu M, Saigusa T, Inoue K, Ikeda K, Takai A, Chen L, Lahiri V, Okada Y, Shibata S, Murata K, Klionsky DJ, *Noda NN, *Kanki T. The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy. *Mol Cell.*, 83(12):2045-2058 (2024).
- *Yamano, K., Sawada, M., Kikuchi, R., Nagataki, K., Kojima, W., Endo, R., Kinefuchi, H., Sugihara, A., Fujino, T., Watanabe, A., Tanaka, K., Hayashi, G., Murakami, H., and Matsuda, N. Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation. *EMBO J.*, 43(5):754-779 (2024).
- Sasaki T, Kushida Y, Norizuki T, Kosako H, *Sato K, *Sato M. ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. *Nat Commun.* 15(1):1460 (2024).
- *Yamano, K., Kikuchi, R., Kojima, W., Hayashida, R., Koyano, F., Kawawaki, J., Shoda, T., Demizu, Y., Naito, M., Tanaka, K., and *Matsuda, N. Critical Role of Mitochondrial Ubiquitination and the OPTN-ATG9A Axis in Mitophagy. *J. Cell Biol.*, 219(9): e201912144 (2020)

計画班代表 吉本光希 (研究分担者 海老根一生)

- Shinozaki D., Takayama E., Kawakami N., *Yoshimoto K. Autophagy maintains endosperm quality during seed storage to preserve germination ability in Arabidopsis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 121: e2321612121 (2024).
- Yoshitake Y., Shinozaki D., *Yoshimoto K. Autophagy triggered by iron mediated ER stress is an important stress response to the early phase of Pi starvation in plants. *Plant J.* 110: 1370-1381 (2022).
- Shinozaki D, Tanoi K, *Yoshimoto K. Optimal distribution of iron to sink organs via autophagy is important for tolerance to excess zinc in Arabidopsis. *Plant Cell Physiol.* 62: 515-527 (2021).
- *Robert G, Yagy M, Koizumi T, Naya L, Masclaux-Daubresse C, *Yoshimoto K. Ammonium stress increases microautophagic activity while impairing macroautophagic flux in Arabidopsis roots. *Plant J.* 105:1083-1097 (2021).
- Shinozaki D, Merkulova A. E, Naya L, Horie T, Kanno Y, Seo M, Ohsumi Y, Masclaux-Daubresse C, *Yoshimoto K. Autophagy increases zinc bioavailability to avoid light-mediated reactive oxygen species production under zinc deficiency. *Plant Physiol.* 182:1284-296 (2020).

公募代表 石田宏幸

- *Ishida H, Okashita Y., Ishida H, Hayashi M, Izumi M, Makino A, Bhuiyan NH, van Wijk KJ. GFS9 affects piecemeal

autophagy of plastids in young seedlings of *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.*, 62: 1372-1386 (2021).

公募代表 向井康治朗 中斷

1. #Kuchitsu, Y., #Mukai, K., Uematsu, R., Takaada, Y., Shinojima, A., Shindo, R., Shoji, T., Hamano, S., Ogawa, E., Sato, R., Miyake, K., Kato, A., Kawaguchi, Y., Nishitani-Isa, M., Izawa, K., Nishikomori, R., Yasumi, T., Suzuki, T., Dohmae, N., Uemura, T., Barber, G. N., Arai, H., *Waguri, S., and *Taguchi, T. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes. *Nat Cell Biol* 25, 453-466. (2023) (#co-first author)

公募代表 魏范研

1. Ogawa, A., Nagiri, C., Shihoya, W., Inoue, A., Kawakami, K., Hiratsuka, S., Aoki, J., Ito, Y., Suzuki, T., Suzuki, T., Inoue, T., Nureki, O., Tanihara, H., Tomizawa, K., *Wei, F.Y. N^6 -methyladenosine (m^6A) is an endogenous A3 adenosine receptor ligand. *Mol Cell*. 81., 659-674, (2021)
2. Nagayoshi, Y., Chujo, T., Hirata, S., Nakatsuka, H., Chen, C.-W., Takakura, M., Miyauchi, K., Ikeuchi, Y., Carlyle, B. C., Kitchen, R. R., Suzuki, T., Katsuoka, F., Yamamoto, M., Goto, Y., Tanaka, M., Natsume, K., Nairn, A. C., Suzuki, T., *Tomizawa, K., *Wei, F.Y. Loss of Ftsj1 perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability. *Sci. Adv.* 7, eabf3072, (2021)

公募代表 鈴木邦律

1. Watanabe Y, Iwasaki Y, Sasaki K, *Suzuki K. Atg15 is a vacuolar phospholipase that disintegrates organelle membranes. *Cell Rep.* 42, 113567 (2023).

公募代表 荒川聡子

1. Yamaguchi H, Honda S, Torii S, Shimizu K, Katoh K, Miyake K, Miyake N, Fujikake N, Sakurai H.T., *Arakawa S, *Shimizu S. Wipi3 is essential for alternative autophagy and its loss causes neurodegeneration. *Nat. Commun.* 11:5311 (2020)

公募代表 藤田宏明

1. Kuno S, Fujita H, Tanaka Y, Ogra Y, *Iwai K. Iron-induced NCOA4 condensation regulates ferritin fate and iron homeostasis. *EMBO Rep.* 23 : e54278 (2022)

公募代表 井垣達吏

1. Nagata R, Akai N, Kondo S, Saito K, Ohsawa S, *Igaki T. Yorkie drives supercompetition by non-autonomous iron induction of autophagy via bantam microRNA in Drosophila. *Curr Biol.* 32,1064-1076 (2022)

公募代表 和田洋

1. Kawamura N, Takaoka K, Hamada H, Hadjantonakis AK, Sun-Wada GH, *Wada Y. Rab7-mediated endocytosis establishes patterning of Wnt activity through inactivation of Dkk antagonism. *Cell Rep.* 31:107733 (2020).

公募代表 野田健司

1. Zeng Q, *Araki Y, *Noda T. Pib2 is a cysteine sensor involved in TORC1 activation in *Saccharomyces cerevisiae* *Cell Reports.* 43, 1, 113599 (2024)
2. Yamamoto YH, Kasai A, Omori H, Takino T, Sugihara M, Umemoto T, Hamasaki M, Hatta T, Natsume T, Morimoto RI, Arai R, Waguri S, Sato M, Sato K, Bar-Nun S, Yoshimori T, *Noda T, *Nagata K. ERdj8 governs the size of autophagosomes during the formation process. *J Cell Biol.* 219:e201903127.(2020)

公募代表 濱崎万穂

1. Teranishi H, Tabata K, Saeki M, Umemoto T, Hatta T, Otomo T, Yamamoto K, Natsume T, Yoshimori T, *Hamasaki M. Identification of CUL4A-DDB1-WDFY1 as an E3 ubiquitin ligase complex involved in initiation of lysophagy. *Cell Rep.* 40(11):11349 (2022).

公募代表 辻琢磨

1. Orii M#, Tsuji T#(equal contribution), Ogasawara Y, *Fujimoto T. Transmembrane phospholipid translocation mediated by Atg9 is involved in autophagosome formation. *J Cell Biol.* 220:e202009194 (2021).
2. Matoba K, Kotani T#, Tsutsumi A#, Tsuji T#(equal contribution), Mori T, Noshiro D, Sugita Y, Nomura N, Iwata S, Ohsumi Y, Fujimoto T, Nakatogawa H, Kikkawa M, *Noda N.N. Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion. *Nat Struct Mol Biol.* 27:1185-1193 (2020).

公募代表 笹澤有紀子

2. Sasazawa Y, Souma S, Furuya N, Miura Y, Kazuno S, Kakuta S, Suzuki A, Hashimoto R, Hirawake-Mogi H, Date Y, Imoto M, Ueno T, Kataura T, Korolchuk V.I, Tsunemi T, *Hattori N, *Saiki S. Oxidative stress-induced phosphorylation of JIP4 regulates lysosomal positioning in coordination with TRPML1 and ALG2. *EMBO J.* 41:e111476 (2022)

公募代表 昆俊亮

1. Akter E, Tasaki Y, Mori Y, Nakai K, Hachiya K, Lin H, Konno M, Kamasaki T, Tanabe K, Umeda Y, Yamano S, Fujita Y, *Kon S. Non-degradable autophagic vacuoles are indispensable for cell competition. *Cell Rep.* 40:111292 (2022).

公募代表 中村 咲耶

1. Nakamura S, Hagihara S, Otomo K, Ishida H, Hidema J, Nemoto T, *Izumi M, Autophagy contributes to the quality control of leaf mitochondria. *Plant Cell Physiol.*, 62: 229-247 (2021)

公募代表 反町典子

1. Kobayashi T‡, Nguyen Tien D‡, Sorimachi Y‡, Sugiura Y‡, Suzuki T, Karyu H, Shimabukuro-Demoto S, Ohshima D, Okamura T, Taguchi T, Ueki K, Kato N, Goda N, Dohmae N, Takubo K, Suematsu M, *Toyama-Sorimachi N. (‡These authors contributed equally to this work) SLC15A4 mediates M1-prone metabolic shift in macrophages and guards immune cells from metabolic stress. *PNAS*.118(33):e2100295118. 2021

公募代表 本田郁子

1. Sakai Y, Takahashi S, Koyama-Honda I. Saito C, *Mizushima N. Experimental determination and mathematical modeling of standard shapes of forming autophagosomes. *Nat Commun.* 15:91 (2024)

公募代表 林裕輝

1. Hayashi Y. Takatori S, Warsame WY, Tomita T, Fujisawa T, *Ichijo H. TOLLIP acts as a cargo adaptor to promote lysosomal degradation of aberrant ER membrane proteins. *EMBO J.* 42:e114272 (2023).

公募代表 平山尚志郎

1. Iriki T, Iio H, Yasuda S, Masuta S, Kato M, Kosako H, Hirayama S. Endo A, Ohtake F, Kamiya M, Urano Y, Saeki Y, Hamazaki J, *Murata S. Senescent cells form nuclear foci that contain the 26S proteasome. *Cell Rep.* Aug 29;42(8):112880 (2023).

公募代表 桑原知樹

1. Abe T, *Kuwahara T. Suenaga S, Sakurai M, Takatori S, *Iwatsubo T. Lysosomal stress drives the release of pathogenic α -synuclein from macrophage lineage cells via the LRRK2-Rab10 pathway. *iScience* 27: 108893 (2024).
2. Eguchi T, Sakurai M, Wang Y, Saito C, Yoshii G, Wileman T, Mizushima N, *Kuwahara T. *Iwatsubo T. The V-ATPase-ATG16L1 axis recruits LRRK2 to facilitate the lysosomal stress response. *J Cell Biol.* 223: e202302067 (2024).

公募代表 清水重臣

1. Sakurai HT, Iwashita H, Arakawa S, Yikelamu A, Kusaba M, Kofuji S, Nishina H, Ishiyama M, Ueno Y, *Shimizu S. Development of small fluorescent probes for the analysis of autophagy kinetics. *iScience* 26: A107218 (2023)

公募代表 堀江朋子

1. Kagohashi Y, Sasaki M, May AI, *Kawamata T. *Ohsumi Y. The mechanism of Atg15-mediated membrane disruption in autophagy. *J Cell Biol.* 222(12):e202306120 (2023).

公募代表 久本直毅

1. Sakai Y, Hanafusa H, *Hisamoto N. *Matsumoto K. Histidine dephosphorylation of the G β protein GPB-1 promotes axon regeneration in *C. elegans*. *EMBO Rep.* 23: e55076 (2022).

ホームページ

領域ホームページ : https://proteolysis.jp/multimode_autophagy/

オートファジーフォーラム : https://proteolysis.jp/a_forum/

主催シンポジウム

1. 野田展生、小松雅明 第96回日本生化学会大会 シンポジウム オートファジーから拡大する細胞質ゾーニングの世界 2023年11月2日 福岡
2. 野田展生、深田優子 第23回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ 細胞質ゾーニング:脂質膜と相分離が創り出す多様な反応場の理解 2023年7月5日 名古屋
3. Masaaki Komatsu, 10th International Symposium on Autophagy, Oct. 23-27, 2022 Sapporo, Japan
4. 和栗聡、藤本豊士 日本顕微鏡学会第78回学術講演会 シンポジウム 先端イメージング技術が駆動するオートファジーの新たな世界 2022年5月11-13日 郡山
5. Patricia Boya, Felix Randow and Masaaki Komatsu, Keystone Symposium Autophagy: from molecular bases to human disease, Oct. 4-8 2020 Virtual
6. 中戸川 仁、神吉智丈 第93回日本生化学会大会 シンポジウム マクロを超えて ~攻めるオートファジー~ 2020年9月14日 オンライン
7. 小松雅明、野田展生 第72回日本細胞生物学会 シンポジウム マルチモードオートファジー、2020年6月9~11日 オンライン
8. 小松雅明、水島昇 第92回日本生化学会 シンポジウム オートファジーの選択性と多様性、2019年9月18日 横浜
9. 野田展生、佐伯泰 第92回日本生化学会大会 シンポジウム液-液相分離によるタンパク質分解制御、2019年9月20日 横浜

新聞報道

1. Newsweek 日本語版 (2024年3月8日)「30秒以内に検知...受精卵で父親由来のミトコンドリアが「消される」仕組みが明らかに」
2. 日本経済新聞 (2024年1月17日)「東大、パーキンソン病病因タンパク質 LRRK2 の活性化をもたらす機構を解明」
3. 日本経済新聞 (2023年11月6日)「オートファジーによる膜分解メカニズムを解明」
4. 日刊工業新聞 (2023年6月5日朝刊) 順天堂大と北大、「ストレス応答の仕組み発見 p62 顆粒リン酸化で転写因子活性化」

5. 科学新聞 (2023年5月26日) 新規ミトコンドリア分裂因子を発見 新潟大学グループ、関連疾患治療を目指す
6. 科学新聞(2021年8月6日)「オートファゴソーム効率よく作る仕組み 微化研など解明 Atg8の活性が鍵」
7. 薬事日報 (2021年2月3日朝刊)「液滴 p62 顆粒の機能解明-抗酸化ストレス応答制御 順天堂大学研究グループ」
8. 毎日新聞 (2020年9月10日) 「オートファジー 見え始めた全体像」
9. 日刊工業新聞 (2020年10月27日朝刊)「オートファジーの一端解明 機能未知たんぱく質脂質膜の伸展に関与」
10. 化学工業日報 (2020年2月7日)「微化研-東大など、オートファジー構造体の実体解明」
11. 時事通信 (2020年2月6日)「「ごみ袋」は液滴から形成 酵母のオートファジー-微化研」
12. 時事通信 (2020年1月29日)「液体状たんぱくが分解しやすい=オートファジーで発見-微化研」
13. 日経サイエンス (2019年11月号)「膨大な分析と柔軟な発想 オートファジーに迫る」
14. 科学新聞 (2021年1月1日) ミトコンドリアの恒常性維持「マイトファジー」制御機構解明
15. 化学工業日報(2021年2月3日朝刊)「植物のリン酸欠乏ストレス 窒素過剰施肥で緩和 東京工業大学、理化学研究所、明治大学の共同グループ」
16. 日刊工業新聞 (2020年10月21日朝刊)「東京医科歯科大、たんぱく質の分解機構解明 分子がオートファジー制御」
17. 日本経済新聞 (2021年1月20日)「東北大・熊本大・東大、シグナル情報伝達を担う RNA 由来の液性因子を発見」
18. 科学新聞 (2021年1月29日)「オートファゴソームの膜伸張する仕組み解明」
19. 日刊工業新聞 (2020年6月4日朝刊)「「オートファジー」標的包む膜構造 たんぱく質、大きさ制御」
20. 日刊工業新聞 (2020年10月20日朝刊)「ショウジョウバエの筋細胞 リソソームが形成 東工大 仕組み解明」

一般向けのアウトリーチ活動

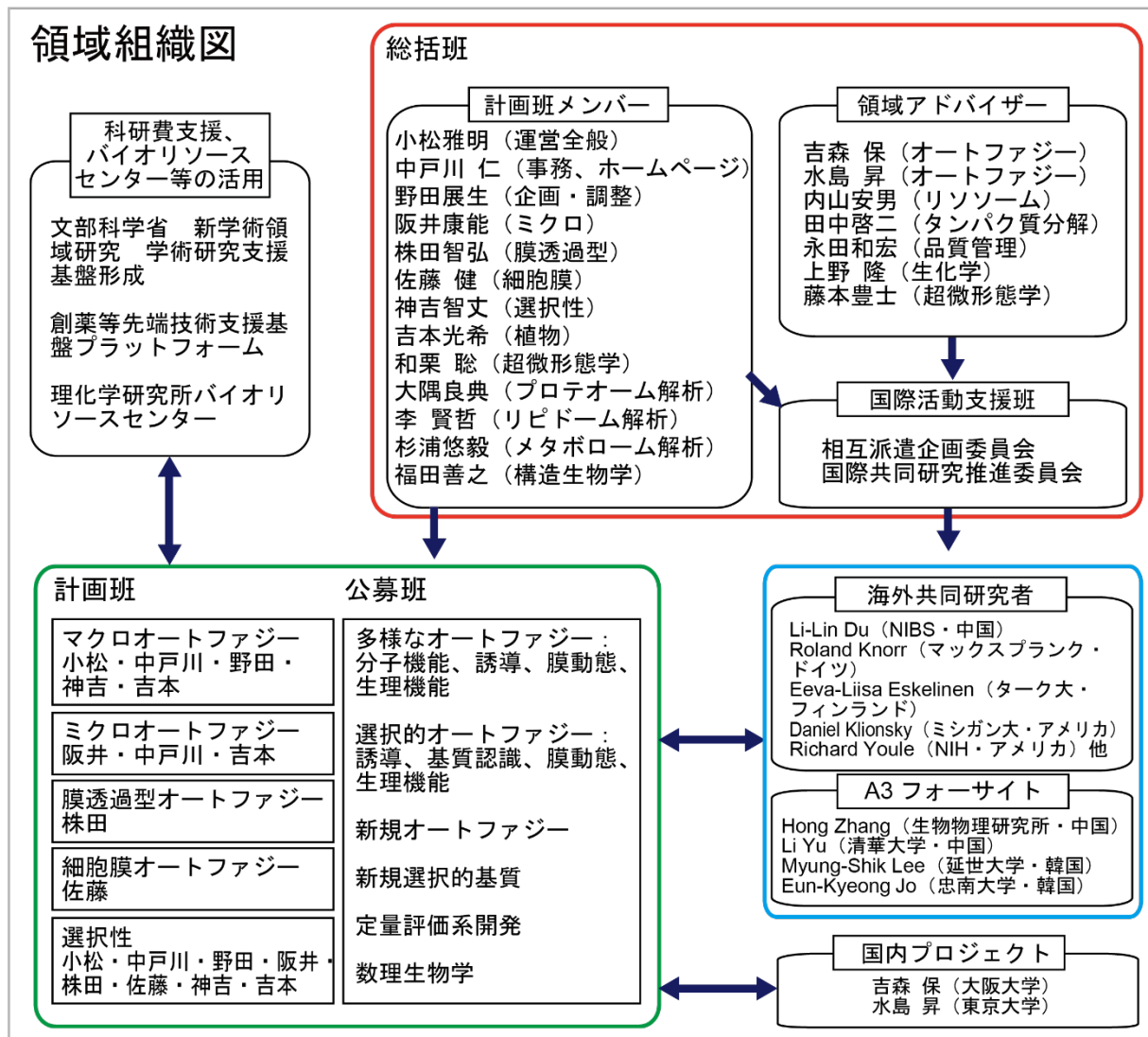
1. 佐藤健、佐藤美由紀 他 群馬大学生体調節研究所主催最先端生命科学セミナー 群馬県立前橋女子高等学校の生徒を招いて開催 2024年3月16日(土) 10:00~12:30
2. 佐藤美由紀 他 群馬大学生体調節研究所主催「高校生のための最先端生命科学&重粒子線医学セミナー」を担当. 2024年3月16日
3. 佐藤美由紀 前橋女子高校出前授業 「お父さんのミトコンドリアは消去!ミトコンドリア遺伝子がお母さんからだけ受け継がれる仕組み」2024年2月19日
4. 小松雅明 ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム 研究成果報告会 -革新的な基礎研究から創成されるイノベーションのシーズ- 2023年10月12日 横浜
5. 神吉智丈 新潟県立佐渡高校出前授業 「オートファジーの機構と役割」2023年8月22日
6. 佐藤健 群馬大学生体調節研究所主催 '23 summer オープンラボ student programme 群馬県立前橋女子高等学校の生徒を招いて開催 2023年3月16日(土) 10:00~12:30
7. 神吉智丈 新潟県立佐渡高校出前授業 「オートファジーの機構と役割」2022年8月19日
8. 松田憲之 第33回 文京区市民公開講座 最先端生命科学講座シリーズ「細胞内でエネルギーを産生する仕組みと神経発達疾患の関連について」2022年2月24日
9. 佐藤美由紀 他 群馬大学主催 小中学生向け「ちびっこ大学」に動画を出展. 2021年8月
10. 小松雅明 内閣府エビデンスシステム (e-CSTI) こんな研究をして世界を変えよう「若手研究が世界を変える! 各フィールドはこう動いている」オートファジー 栄養補充で活躍するオートファジーは、病気の発症にも関与 <https://www.sekaiwokaeyo.com/wakate/n2063/> 2020年9月24日
11. 奥 公秀 2019年6月29日 雲雀丘学園高校「One Day College 雲雀ヶ丘」 「酵母から医学へ: オートファジー研究のあゆみ」
12. 佐藤健 他 群馬大学生体調節研究所主催最先端生命科学セミナー 群馬県立前橋女子高等学校の生徒(22名)を招いて開催 令和3年3月20日(土・祝) 13:30~16:00
13. 松田憲之 2020年度 第2回都民講座(2020年10月1日 開講) 遺伝性パーキンソン病の発症の鍵を握るミトコンドリア品質管理メカニズム
14. 佐藤美由紀 前橋商工会議所まちなかキャンパス 「ミトコンドリアを元気に保つ仕組みとは?」2019年12月11日
15. 佐藤美由紀 渋川女子高出前授業 「お父さんのミトコンドリアは要らない?!ミトコンドリア遺伝子がお母さんからだけ受け継がれる仕組み」2020年12月16日
16. 吉本光希 明治高校 高大連携講座『「自身を食べる?!」ことの重要性:植物オートファジーに焦点を当てて』、2020年10月28日

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

【実施体制】

本領域は図のような構成を取り、本領域における計画研究および公募研究の支援と調整を行うことで、領域内の有機的なつながりを促進した。領域アドバイザーには、タンパク質分解、生化学、細胞生物学の専門家を含めており、関連分野との融合的展開を図りやすい体制とした。



すでに「6 研究目的の達成度及び主な成果」に記載したとおり、計画班内だけでなく、計画班—公募班、公募班内共同研究が多面的に展開され、多くの成果が出た。

さらに特筆すべきこととして、領域代表を中心に総括班と連携し、オートファジーを主題とした10th International Symposium on Autophagy (2022年10月23日～27日)をシャトラーゼ ガトーキングダム サッポロ ホテル&スパリゾート (札幌市北区東茨戸132)にて開催した。コロナ禍明け直後にも拘わらず、日本から179名、海外から88名、計267名もの研究者が参集した。招待講演は28、ショートトークが16、フラッシュトークが26、ポスター発表が132演題あり、分子から病態生理まで最先端のオートファジー研究の成果が報告され、活発な討議が行われ、日本のオートファジー研究のプレゼンスを示すことができた。

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

総括班

領域共用設備として共焦点定量イメージサイトメーター CQ1（横河）および Invitrogen™ LentiArray™ CRISPR Human Druggable Genome Library（Thermo）を導入した。顕微鏡の管理・維持、および当該機器を利用した研究の支援に必要な研究消耗品の費用、その他総括班事務活動に必要な消耗品費用として毎年1,000,000～1,700,000円を計上した。班会議への領域アドバイザー・学術調査官の参加費用および成果発表国内旅費（700,000～750,000円）、国際シンポジウム（令和4年度）への海外からの講演者の招聘費用1,800,000円を計上した。領域内の連絡、ホームページの管理、名簿・報告書作成、旅費の支払い、海外研究者との連絡などを行う学術支援補助員が必要であり、1名分の雇用費（3,800,000円）を計上した。

計画班で導入した設備

前半期

- ケミルミイメージングシステム（順天堂大学）：高感度ケミルミネッセンス／蛍光イメージングシステムであり、ウェスタンブロットの検出、定量に日常的に利用した。
- 共焦点レーザー走査型顕微鏡（順天堂大学）：液滴、オートファゴソームをはじめとした細胞内構造体の蛍光免疫染色像の観察、タイムラプス観察、蛍光退色後回復測定など幅広く活用した。
- GPU サーバー（東京大学）：クライオ電子線トモグラフィにおいて、傾斜系列像からトモグラムの立体再構成に日常的に使用した。また、サブトモグラム平均化法の改善などにも使用した。
- 超低温フリーザー（東京工業大学）：本研究で構築した出芽酵母株やタンパク質、購入した抗体等の保存に利用した。
- デジタル CMOS カメラセット（東京工業大学）：高感度で高解像度の蛍光顕微鏡画像を取得するために購入し、日常的に使用した。
- 高速冷却遠心機（東京工業大学）：大量培養した酵母および大腸菌細胞の回収に使用した。
- 共焦点レーザー走査型顕微鏡（京都大学）：液胞・リソソーム等の細胞内構造体の蛍光顕微鏡観察およびタンパク質ターンオーバーの速度解析のため、日常的に利用した。
- ケミルミイメージングシステム（国立精神・神経医療研究センター）：高感度ケミルミネッセンスイメージングシステムであり、ウェスタンブロットの検出、定量に日常的に利用した。
- マルチ波長光源、デジタル CMOS カメラ（群馬大学）：線虫およびマウス受精卵のライブイメージングに使用した。A01-7班、A01-15班、A01-17班と共同使用した。
- 超高感度ケミルミイメージングシステム（群馬大学）：高感度ケミルミネッセンス／蛍光イメージングシステムであり、ウェスタンブロットの検出、定量に日常的に利用した。A06班とA07班とで共同使用した。
- ガスクロマトグラフ（明治大学）：栄養飢餓時の植物生体膜脂質およびオートファジー関連構造体脂質の解析・定量などに使用した。

後半期

- デジタル CMOS カメラ（北海道大学）：倒立型顕微鏡に組み込むことで、オートファゴソームや液滴などのオートファジー関連構造体のタイムラプス観察に広く活用した。
- リアルタイム PCR システム（京都大学）：オートファジー関連遺伝子の発現量を定量するために使用。ATG 遺伝子などの発現解析により、ペキソファジー・バルクオートファジー誘導条件の検討や遺伝子発現の動態を解析した。
- 自動核酸精製装置（国立精神・神経医療研究センター）：マルチモードオートファジー関連因子の遺伝子改変マウスについて、ジェノタイピングに必要なゲノム DNA 抽出に活用した。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

応募時

本領域では、マクロオートファジーに関する研究成果と知識・技術の蓄積を土台として、新規に見出されつつある多様な経路や選択性を有するオートファジー全体を視野に独創的・革新的な研究を行うものであり、従来の（マクロ）オートファジー領域の単純な延長ではない。「マルチモードオートファジー」という新しい枠組みで細胞内リソソーム分解全体を統合的に理解することを目的とした。そのために多様な生物種の活用、さらにはオミクス解析、構造生物学、超微形態学などの多面的な解析手法を総動員する体制を計画班内に敷いている。以上の新しい枠組みと万全の研究体制で、本領域は「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」であり、さらに「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」にも合致すると判断される。

本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果

「当該領域の格段の発展・飛躍的な展開」に該当

マクロオートファジーにおける Atg1 複合体が液滴であること、Atg9 が脂質スクランブル活性を有すること、膜上 Atg8-PE に膜摂動活性を明らかにするとともに、隔離膜形成の一部 *in vitro* 再構成に成功した。高次会合体形成や液-液相分離が選択的オートファジーを駆動するファクターであることを示すとともに、受精後に起こる精子オルガネラの選択的オートファジーや PINK1-Parkin 依存性ミトファジーの詳細な分子機構を明らかにした。さらに、密な領域内共同研究により新たなミトファジー必須因子や新規オートファジー経路を発見した。マクロオートファジーによるセリン供給を介した1炭素代謝、種子の長期間にわたる発芽能力維持、ミクロオートファジーによる炎症シグナル収束、膜透過型オートファジーによるウイルス増殖抑制、細胞膜分解における多精子受精拒否など多様なモデル生物においてマルチモードオートファジーの多彩な生理機能が明らかにした。これらいずれの研究成果も特筆すべきものであり、オートファジー研究領域の格段の発展・飛躍的な展開に貢献したと言える。

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」に該当

計画班の野田（展）、中戸川、神吉、小松らが中心となり、オートファジーを駆動する十数種類の Atg タンパク質が液-液相分離により液胞膜上に集積して液滴を形成し、それがオートファゴソーム形成を行う場として機能すること、オートファジー基質タンパク質の相分離で形成された液滴は濡れ性（ウェッティング）を介してオートファゴソーム膜と密着することで選択的に隔離されること、小胞体やミトコンドリアは膜上での Atg 因子の集積により折り畳みや分断化を受け、オートファゴソーム内に隔離されることなどが解明された。すなわちオートファジーにおいてみられる膜動態はどれも膜界面におけるタンパク質分子の集団挙動、すなわち膜界面分子協奏が支えていることを意味する。このような膜界面分子協奏は細胞内膜系が発達している真核生物では普遍的な現象であると考えられるが、その詳細はほとんど分かっていない。さらに、膜界面分子協奏は、シナプス前区画とシナプス後区画を連結するシナプスナノカラム、がん細胞に確認されるダイナミックな細胞膜構造体形成、細胞膜におけるウイルス粒子形成などにも関与すると考えられ、病態生理学的にも重要である。従って、本研究領域において飛躍的にその分子機構の理解が進んだ膜界面分子協奏は、オートファジーを超えて新たな学術創成に結びつく可能性が高い。

本領域に関連して見出された公募班の林らによるオートファジーレセプター TOLLIP による新たな変性膜タンパク質分解経路や計画班の小松、野田（展）らによるユビキチン様修飾系 UFM1 システムによるリボソーム関連品質管理機構は新たなタンパク質分解経路やタンパク質品質管理機構として大きく注目される可能性がある。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和6年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

小松グループ

2022年4月 高田周平・博士後期課程学生が日本学術振興会 DC2 に採用

野田グループ

2021年4月 丸山達朗・微生物化学研究所博士研究員が微生物化学研究所研究員に採用

2023年4月 丸山達朗・微生物化学研究所研究員が上級研究員に昇任

中戸川グループ

2024年4月 小谷哲也・東京工業大学科学技術創成研究院特任助教が同 特任講師に昇進（非常勤）

神吉グループ

2021年7月 佐々木妙子・群馬大学日本学術振興会 PD から群馬大学・助教（常勤）へ昇進

吉本グループ

2021年4月 篠崎大樹・博士後期課程学生が日本学術振興会 DC2 に採用

2021年8月 吉竹悠宇志・任期付き助教が笹川科学研究奨励賞を受賞

2023年5月 篠崎大樹・博士研究員（申請時は博士後期3年）が2023年度日本植物学会賞「若手奨励賞」受賞

2023年4月 吉竹悠宇志・任期付き助教が日本学術振興 PD に採用

2024年4月 吉竹悠宇志・日本学術振興 PD が立命館大学生命科学部生命情報学科常勤助教に採用

公募1期一井垣

2024年4月 永田理奈・京都大学特定研究員が特定助教に昇進

公募1期・2期一辻

2023年4月 辻琢磨・順天堂大学大学院医学研究科特任助教が北海道大学遺伝子病制御研究所特任講師に採用

公募2期一村田

2024年4月 村田知弥・筑波大学 医学医療系 助教が岐阜大学 高等研究員 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンターの特任准教授（PI）として独立

公募2期一久本

2023年4月 酒井芳樹・博士後期課程学生が学位取得後、University of California, Berkeley, Dept. of Molecular & Cell Biology (Bilder Lab), Postdoc として採用

2023年4月 藤田圭太郎・博士後期課程学生が学位取得後、神戸大学 大学院医学研究科 内科学講座 消化器内科学分野 特命助教として採用

公募2期一永田

令和5年度に永田理奈が京都大学特定研究員から特定助教に昇進

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

吉森保（大阪大学・名誉教授、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻特任教授）

前半で大きな成果を収めているが、後半でも失速することなくさらなる発展があったことは大きく評価できる。本領域は、新学術領域研究のメリットが最大限に活かされた領域である。密な領域内共同研究やディスカッションにより、オートファジーと言う複雑な生命現象の統一的理解が促進できた。個々の研究者の特色が活かされつつバラバラになることはなく、目標が予想以上に達成されたと考える。本領域が開催したISA（国際オートファジー会議）の成功も、特筆される。本分野の主要な研究者が世界から結集しただけではなく、コロナ禍にもかかわらず海外からも多くの一般参加があり、ゴードン会議やキーストンシンポジウムなどの本分野の主要国際会議の中で質量共に最大のものとなった（国内で開かれる国際会議の中でも異色である）。オートファジー分野における我が国のプレゼンスを世界に発信できたことは、本領域の意義がよく活かされた成果である。

水島昇（東京大学・大学院医学系研究科・教授）

本新学術領域研究は上半期ですでに大きな成果を挙げているが、下半期も引き続き世界に大きくアピールできる研究成果が出ている。なかでも、計画班を中心とした領域内共同研究によって多くの発見がなされている点は特筆すべきである。例えば、構造生物学の野田グループを含めた研究によって、オートファジー因子が動的な網目状構造を膜上で形成しうることの発見、新規選択的カーゴとしての Vault 複合体の発見、p62-KEAP1-NRF2 活性化の分子機構の解明、マイトファジー時に必要な新規膜分裂因子 Atg44 の発見と解析、オートファジー関連因子 UFM1 の構造基盤の解明などの多くの優れた成果がでていいる。これは本領域のグループ研究が有効に機能していることを示している。また、表明されている「マルチモード」としての観点からも、マイクロオートファジー、エンドサイトーシスなど、従来型のマクロオートファジー以外の研究においても画期的な成果が出ており、数理生物学との連携などの異分野融合も進んだ。また、2022年10月に札幌において、本領域主催の国際会議が開催され、国内外から多くの著名研究者や若手研究者の参加があり、本領域だけではなく、日本の研究力のプレゼンスを示した。班会議では若手の会を設けるなどして、若手育成にも貢献した。総合して、本領域は世界有数の成果を挙げるとともに、今後の当該研究の発展に大きく寄与したと評価できる。

内山安男（順天堂大学大学院医学研究科・老人性疾患病態・治療研究センター・センター長）

本新学術領域研究では、多くの本質に迫る成果が得られたことは高く評価される。特に中間評価でA+の評価をもらい、その評価についた宿題について適切に対応した。具体的には、Atg8-PEとE1、E2、E3酵素が膜上で動的な網目構造を作りオートファゴソーム膜形成過程に働くこと、卓越した相分離精製法とオートファジー不能マウスを駆使した新規オートファジー選択的基質 Vault の同定、酵母で新たなマイトファジーに必要因子 Atg44 の同定と Atg44 による膜の断裂活性の証明など画期的な成果が得られた。計画班のみならず、公募班—計画班との有機的な連携による多数の成果もあった。例えば、自然免疫分子 STING の分解がマイクロオートファジーで起こり、炎症シグナルを収束することなどが公募班—計画班の共同研究により解明された。また、本新学術領域研究では、線虫や酵母に加え、植物、昆虫、原虫などでも素晴らしい成果を示したことは高く評価できる。本新学術領域研究の期間内（2022年10月23-27日）に第10回ISAも札幌で実施され、マルチモードオートファジー研究を通して世界をリードする研究成果を提示し得たことは、その役割を十分に果たしたと考える。今後の課題として、オートファゴソームの膜の由来についてのさらなる検証を進めて欲しい。

田中啓二（東京都医学総合研究所・理事長）

オートファジーは大隅良典博士のノーベル賞に象徴されるようにわが国の研究が世界を牽引・先導してきた数少ない生命科学の領域である。当初、飢餓応答型のマクロオートファジーが研究の主流であったが、その後、恒常的に発動している選択的オートファジーが見出され、さらにマイクロオートファジー、膜透過型オートファジー、オルガネロファジーなども発見されて研究の多様性と深化が飛躍的に進んだ。これらの状況を背景に本新学術領域「マルチモードオートファジー」が発足した。本領域では、オミクス解析、構造生物学、超微形態学など多彩な解析手法を導入してオートファジーの分子メカニズムと生理機能の解明を進めた。その結果、オートファジーの多面的な解明は飛躍的に進展し、数多くの論文発表に見られるように「マルチモードオートファジー」領域は、大きな成果を収めた。またコロナ禍という困難に遭遇しながらも計画班員は多くの公募班員と連携し研究の裾野を開拓すると共に若手研究者の育成に大きく貢献した。今日、オートファジー研究は、欧米中を含め世界的に隆盛を極めているが、まだ多くの未知が山積している。本新学術領域「マルチモードオートファジー」で培われた実績が、今後のオートフ

ァジー研究のさらなる発展の基軸になることを期待したい。

永田和宏 (JT 生命誌研究館・館長)

オートファジーの分野は、大隅良典博士のノーベル賞受賞を引き合いに出すまでもなく、研究の初期から一貫して日本の研究者が世界の研究を牽引してきた稀有な領域である。その中心メンバーを結集した本領域は、新学術研究領域の存在意義を象徴的に体現するものとなっており、かつ本領域の活動を通じて、個々の研究が格段に進展したことがそれを証明している。上半期ですでに大きな成果をあげていたが、下半期においても従来の知見を塗り替えるような成果が多く出ている。機能未知の巨大オルガネラ Vault 複合体が選択的オートファジーの基質となることは驚きであったし、Atg8-PE とその E1、E2、E3 酵素が脂質膜上で弱い多価相互作用を通して動的な網目状構造を形成すること、小松らによる UFM1 経路による ER-phagy やリボソーム関連品質管理制御なども大きな進展と考えられる。これらにとどまらず多くの成果が計画、公募を問わず領域内の共同研究によってなされていることも、まさに新学術研究の本領発揮というところであり、札幌で開催された国際会議の成功も含めて、総括班の適切な指導力が十分に発揮されたと考えられる。本領域の格段の成果を踏まえて、さらに新たな新学術領域を組織することによって、研究の前進を図っていただきたい。

上野隆 (順天堂大学・医学部・客員教授)

中間報告を踏まえてさらに多面的な成果が相次いだ。選択的オートファジーに関しては、UFM 化の役割が確立され、E3 レベルでの精緻な調節が ERphagy とリボソーム上のタンパク分解を仕分けることや、リン酸化 p62 による NRF2 の活性化において p62 の液滴に Keap1 が保持されるという知見は斬新である。また、最後の未知のオルガネラともいべき巨大 Vault 複合体が選択的オートファジーで分解されることは、この複合体の機能を知る今後の研究に大きなヒントを与える。オートファゴソーム膜形成の基本機構に関しては、Atg8-PE, Atg7, Atg3, Atg12-Atg5-Atg16 が膜上で網目状の複合体を形成し、隔離膜形成への構造的基盤となることが明らかになった。また、エンドソーム・リソソームが起点となって起こるマイクロオートファジーで STING が分解され過剰な自然免疫応答を抑制するという画期的な発見がもたらされた。その他、現在進行中の精子ミトコンドリアの特異的分解や植物のオートファジーについても今後大きな発見が行われると期待され、次なる大規模研究グループへの引き継ぎに注目したい。

藤本豊土 (順天堂大学大学院医学研究科・老人性疾患病態・治療研究センター・特任教授)

研究期間全体を通じて、世界をリードする成果が次々と報告され、誠に実りの多い研究領域であった。隔離膜形成における液滴や膜スクランブラーゼの関与の解明、新規マイトファジー必須因子や新規選択的オートファジー経路の発見、受精卵細胞での精子オルガネラ分解や種子胚乳細胞の品質維持におけるオートファジーの役割の解明など、オートファジーの基本的原理から生理機能に至るまで、当初の見込みをはるかに上回るめざましい成果が得られたと言える。これらはオートファジーについての理解を格段に進めただけでなく、オートファジーと直接関係しない領域にも大きなインパクトを与えるものであり、今後の研究でさらに深化、発展させるべき内容である。継続した支援が得られることに期待したい。研究期間の大半がコロナ禍という困難な状況であったにも拘わらず、領域内外の共同研究や若手育成を積極的に推進し、誇るべき成果を上げられた領域代表と計画班各位、多様で質の高い研究を展開された公募班各位に敬意を表したい。

木南英紀 (順天堂大学・学長特別補佐)

マクロオートファジー以外にも多様な経路があり、多彩な基質が選択的に分解されているという研究情報が集まりつつあるオートファジー研究の新展開期に、本新学術領域「マルチモードオートファジー：多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解」が令和元年に発足したのはタイムリーであった。計画研究を中心にしながらも、様々な生物モデル、研究手法を駆使できる研究者を公募研究に集結させて、領域内での活発な共同研究を推進した結果、ここ5年間の研究で、多数の発表論文にみられるように膨大な成果を生んだ。領域研究の発足時の期待される成果に挙げたオートファジーの複雑で多様な膜動態のメカニズム、多様な経路の実態解明、新規分解基質の同定など自己成分分解の全体像の解明が進んだ。中間評価以後も順調に業績が伸び、多くのオートファジー経路の生理機能についても新しい発見が続いた。また、マクロオートファジーとマイクロオートファジーの連携や使い分けについても知見が得られ、細胞内分解全体の理解につながる研究が一段と進んだ。これら一連の研究に関して世界を先導する優れた成果がうまれたこと、及び若手研究者の育成に成功したことは本新学術研究の貢献として高く評価できる。今後も、この領域の研究のさらなる進展を期待する。