

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：14401
 研究種目：新学術領域研究
 研究期間：2008 ～ 2012
 課題番号：20113001
 研究課題名（和文） 「細胞内ロジスティクス：病態の理解に向けた細胞内物流システムの融合研究」の運営
 研究課題名（英文） Administration of the group grant “Intracellular logistics: interdisciplinary approaches to pathophysiology of membrane traffic”
 研究代表者
 吉森 保 (YOSHIMORI TAMOTSU)
 大阪大学・大学院生命機能研究科・教授
 研究者番号：60191649

研究成果の概要（和文）：

細胞内の物流ネットワークであるメンブレントラフィックは、ものの流れの総合的マネジメントであるロジスティクスと考えることが出来る。この細胞内ロジスティクスの破綻は様々な疾患の原因となる。融合研究の展開によりその分子基盤を解明し病態の理解を目指す研究領域が、適確に推進され成果があげられるよう統括した。年に一回の班会議や国際シンポジウムの開催、ウェブサイト運営、ニュースレター発行、コンテスト実施などの活動により領域を運営し、情報発信を行った。

研究成果の概要（英文）：

Membrane traffic, an intracellular network of molecular transportation, can be regarded as “logistics” which is total management of material flow. Collapse of the intracellular logistics causes various diseases. We have managed the research project aiming to unravel the molecular basis of intracellular logistics and understand pathology of such the diseases by interdisciplinary approaches. We held an annual group meeting, international symposiums, and contest of software, and transmitted information via our own website and newsletter.

交付決定

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	28,900,000	8,670,000	37,570,000
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010 年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
2011 年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2012 年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
総計	64,000,000	19,200,000	83,200,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：メンブレントラフィック、オルガネラ、ケミカルバイオロジー、画像解析

1. 研究開始当初の背景

細胞内の多くのオルガネラを結ぶ物流システム・メンブレントラフィックは、細胞膜を最前線とする細胞の対外活動のための後方支援機構（兵站線＝ロジスティクス）として個々の細胞の生存のみならず神経系や免

疫系などの高次生体機能をも担う。このシステムの実体は単なる物質運搬ではなく、まさに経済用語としてのロジスティクスすなわち「原材料の調達から製品消費までのものの流れの総合的なマネジメント」により近い。この細胞内ロジスティクスは多岐に亘る生

理的病理的意義を持つことから、欧米ではこの物流システムの研究は細胞生物学の根幹となっている。翻って我が国では、比較的研究者人口が少ないものの質的には優れた研究が積み重ねられており国際的コミュニティに一定の地位を持つに至っている。

2. 研究の目的

漸く育ってきた我が国における本分野の強化をはかり国際的競争力を増すため、新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」が発足した。この領域では、細胞内物流をロジスティクスとして捉える新視点に立脚し、その破綻・攪乱により生じる様々な病態の理解を目指した。具体的には、5つの物流経路に焦点を当て分子細胞生物学とシステムバイオロジー及びケミカルバイオロジーとの融合によるアプローチを試みた。本研究課題は、領域の円滑な運営と統括を図り、大きな成果に繋げることを目的としたものである。

3. 研究の方法

毎年開催する班会議を軸に、隔年で国際シンポジウムや、画像解析ソフトウェアのコンテストを開催した。総括班会議には、国内外の著名な関連分野研究者を外部評価委員として招聘し意見を聞いた。ウェブサイト運営及びニュースレター発行を通して情報発信を行った。また開発したソフトウェアの公開や、他学会での啓蒙活動を行った。

4. 研究成果

(1) 総括班会議

- ・第1回総括班会議を2009年1月28日に東京都千代田区にて開催。全体班会議の責任者の決定や、融合研究推進の具体策について話し合った。
- ・第2回総括班会議を2009年4月15日に埼玉県和光市にて開催。領域の開始状況を検討し、総括班の今後の活動計画を策定した。
- ・第3回総括班会議を2009年11月10日に沖縄県国頭郡にて開催。活動状況を反省し、今後の展開方針を話し合った。
- ・第4回総括班会議を2010年7月1日に北海道札幌市にて開催。現状の総括と今後の活動方針を話し合った。
- ・第5回総括班会議を2011年6月2日に三重県鳥羽市にて開催。現状の総括と今後の活動方針を話し合った。
- ・第6回総括班会議を2012年6月14日に宮城県仙台市にて開催。これまでの総括と終了に向けてすべきことについて話し合った。

(2) 全体班会議

- ・第1回全体班会議を2009年11月9日～12日の3日間、沖縄県国頭郡にて開催。

計画と公募の研究代表者全員が発表し活発な討論を行った。会議は公開とし、班外からのポスター発表もあった。

- ・第2回全体班会議を2010年6月30日～7月1日に北海道札幌市で開催した。計画と公募の研究代表者及びそのラボメンバー、班外からの参加者が発表と活発な討論を行った。

- ・第3回全体班会議を2011年6月1～3日の3日間、三重県鳥羽市で開催した。半数以上が交代した公募研究と計画研究の代表者、そのラボメンバー、班外からのポスター発表者が講演・ポスター発表と活発な討論を行った。

- ・第4回全体班会議を2012年6月13～15日の3日間、宮城県仙台市で開催した。最後の班会議として、計画と公募の研究代表者及びそのラボメンバー、班外からの参加者が発表と活発な討論を行った。

(3) シンポジウム

- ・国際シンポジウム「メンブレントラフィックとがん」を、2010年6月28～29日の2日間、北海道札幌市で開催した(財団法人「札幌がんセミナー」との共催)。海外10名(総括班海外評価者2名を含む)国内10名の著名なメンブレントラフィック研究者による講演と一般からのポスター発表を行った。約160名の参加があり、極めて充実した内容でこのようなテーマの国際会議は初であると海外からの演者の評価も高かった。このときの海外演者のひとりが、本シンポジウムにインスパイアされ、同じコンセプトのシンポジウムを後年英国で開いた。

- ・「オートファジーに関する国際シンポジウム」(6th ISA)を、2012年10月28～11月1日に、国外の著名な研究者24名を講演者として招き沖縄県名護市において開催した。参加者は319名のうち自費参加の国外参加が27ヶ国187名という我が国では希な真の国際会議となり、大成功であった。



(4) 情報発信

- 領域のウェブサイトを立て上げ、<http://leib.rcai.riken.jp/logistics/home.htm> 成果の公表や報道状況などの情報発

信を行った。また研究内容の解説や学会レポートなど種々の情報を掲載した領域のニューズレターを計6号発行し、全国の関係者に送付した。成果のマスメディアでの公表や、中高生あるいは市民向けの講演など、社会に対するアウトリーチ活動も各班員が活発に行った。

(5) 融合研究の促進

・ケミカルバイオロジーによる薬剤開発を領域内で促進するため、総括班で自動化細胞観察装置 (Nikon, BioStation) を購入し班員が誰でも使用できるようにした。計画研究代表者の清水が統括し、理研の化合物ライブラリーと化合物アレイを用いた化合物スクリーニングを各班員が実施した。有望な候補化合物が得られている。

・デジタル画像解析技術の開発のため、それを専門とする計画研究代表者の牧野内グループが他の計画研究代表者のラボをひとつずつ回り、needs などについて意見交換を行った。班外に細胞の画像解析の意義を広め、かつ有用なソフトウェアを開発するために、精密工学会が毎年開催する外観検査アルゴリズムコンテストで、2010~2012年の連続3回メンブレントラフィックをテーマとして賞った。情報工学系の学会等で講演し啓蒙活動を行った。また領域で開発されたソフトウェアをインターネットで広く公開し、成果の還元を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 42 件)

1. Murase D, Hachiya A, Takano K, Hicks R, Visscher MO, Kitahara T, Hase T, Takema Y, Yoshimori T. Autophagy Plays a Significant Role in Determining Skin Color by Regulating Melanosome Degradation in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2013 in press 査読有
2. Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, Saito S. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*. 9, 303-316. (2013) 査読有
3. Katayama H, Kogure T, Mizushima N, Yoshimori T, Miyawaki A*. A sensitive and quantitative technique for detecting autophagic events based on lysosomal delivery. *Chem Biol*. 18, 1042-1052. (2011) 査読有
4. Kageyama S, Omori H, Saitoh T, Sone T, Guan JL, Akira S, Imamoto F, Noda T, Yoshimori T*. The LC3 recruitment mechanism is separate from Atg9L1-dependent membrane formation in the autophagic response against Salmonella. *Mol Biol Cell*. 22, 2290-2300. (2011) 査読有
5. Tabata K, Matsunaga K, Sakane A, Sasaki T, Noda T, Yoshimori T*. Rubicon and PLEKHMI Negatively Regulate the Endocytic/Autophagic Pathway via a Novel Rab7-binding Domain. *Mol Biol Cell*. 21, 4162-4172. (2010) 査読有
6. Matsunaga K, Morita E, Saitoh T, Akira S, Ktistakis NT, Izumi T, Noda T*, Yoshimori T*. Autophagy requires endoplasmic reticulum targeting of the PI3-kinase complex via Atg14L. *J Cell Biol*. 190, 511-521. (2010) 査読有
7. Furuta N, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Amano A*. Combinational soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor proteins VAMP8 and Vtilb mediate fusion of antimicrobial and canonical autophagosomes with lysosomes. *Mol Biol Cell*. 21, 1001-1010. (2010) 査読有
8. Taguchi-Atarashi N, Hamasaki M, Matsunaga K, Omori H, Ktistakis NT, Yoshimori T, Noda T*. Modulation of Local PtdIns3P Levels by the PI Phosphatase MTMR3 Regulates Constitutive Autophagy. *Traffic*. 11, 468-478. (2010) 査読有
9. Yamaguchi H, Nakagawa I, Yamamoto A, Amano A, Noda T, Yoshimori T*. An

- initial step of GAS-containing autophagosome-like vacuoles formation requires Rab7. *PLoS Pathog.* 5: e1000670. (2009) 査読有
10. Saitoh T§, Fujita N§, Hayashi T, Takahara K, Satoh T, Lee H, Matsunaga K, Kageyama S, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Kawai T, Ishii K, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S*. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106, 20842–20846. (2009) 査読有
 11. Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T, Yamaguchi A, Yoshimori T*, Yamamoto A*. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat Cell Biol.* 11, 1433–1437. (2009) 査読有
 12. Fujita N, Saitoh T, Kageyama S, Akira S, Noda T, Yoshimori T*. Differential involvement of ATG16L1 in Crohn's disease and canonical autophagy: analysis of the organization of the ATG16L1 complex in fibroblasts. *J Biol Chem.* 284, 32602–32609. (2009) 査読有
 13. Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, Omori H, Satoh T, Kurotori N, Maejima I, Shirahama-Noda, K, Ichimura I, Isobe T, Akira S, Noda T, Yoshimori T*. Two Beclin-1 binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nature Cell Biol.*, 11, 385–396. (2009) 査読有
 14. Saitoh T§, Fujita N§, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Komatsu M, Tanaka K, Kawai T, Tsujimura T, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S*. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature.* 456, 264–268. (2008) 査読有
 15. Gozuacik D, Bialik S, Raveh T, Mitou G, Shohat G, Sabanay H, Mizushima N, Yoshimori T, Kimchi A*. DAP-kinase is a mediator of endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation and autophagic cell death. *Cell Death Differ.* 15, 1875–1886. (2008) 査読有
 16. Fujita N, Hayashi M, Fukumoto H, Omori H, Yamamoto A, Noda T, Yoshimori T*. An Atg4B Mutant Hampers the Lipidation of LC3 Paralogues and Causes Defects in Autophagosome Closure. *Mol Biol Cell.* 19, 4651–4659. (2008) 査読有
 17. Yano T, Mita S, Ohmori H, Oshima Y, Fujimoto Y, Ueda R, Takada H, Goldman WE, Fukase K, Silverman N, Yoshimori T, Kurata S*. Autophagic control of listeria through intracellular innate immune recognition in drosophila. *Nat Immunol.* 9, 908–916. (2008) 査読有
- [学会発表] (計 58 件)
1. Tamotsu Yoshimori, Mechanistic Insights into Autophagy against Bacteria Invading Host Cells, Cambridge Immunology Forum 2012, Cambridge, UK (2012.9.20) (Roche Distinguished Lecturer)
 2. Tamotsu Yoshimori, Insights into Membrane Dynamics in Autophagy, EMBO Conference on Autophagy in Health and Disease in Tel Aviv, Israel (2011.10.31)
 3. Tamotsu Yoshimori, Mechanistic Insight into Membrane Dynamics in Mammalian Autophagy, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology “Autophagy (D1)”, Whistler, Canada (2011. 3. 28)
 4. Tamotsu Yoshimori, Mechanistic insight into membrane dynamics of mammalian autophagy, Gordon Research Conference “Autophagy In Stress, Development And Disease” in Lucca, Italy (2010. 4. 27)
 5. Tamotsu Yoshimori, Binding Rubicon to Cross the Rubicon, EMBO Conference Series on Autophagy: Cell

Biology, Physiology & Pathology in Ascona, Switzerland (2009. 10. 19)

6. Tamotsu Yoshimori, Mechanistic Insight into Membrane Dynamics in Mammalian Autophagy, Gordon Research Conference “Molecular Membrane Biology” in Andover, NH, USA (2009. 7. 9)

[図書] (計 5 件)

1. 吉森 保, Q&A / 哺乳類におけるオートファジー関連因子
オートファジー 生命をささえる細胞の自己分解システム
水島昇・吉森保 編、化学同人
C1-10 / 48-66 (2012)
2. Yoshimori T, Amano A. Group a streptococcus: a loser in the battle with autophagy. Beth Levine・Tamotsu Yoshimori・Vojo Deretic Editors, Curr Top Microbiol Immunol. 335, 217-226. (2009) Springer
3. Kimura S, Fujita N, Noda T, Yoshimori T. Monitoring autophagy in mammalian cultured cells through the dynamics of LC3. Methods Enzymol. 452, 1-12. (2009) Academic Press, Inc.

[その他]

ホームページ等

<http://leib.rcai.riken.jp/logistics/home.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉森 保 (YOSHIMORI TAMOTSU)
大阪大学・大学院生命機能研究科・教授
研究者番号：60191649

(2) 連携研究者

大野 博司 (OHNO HIROSHI)
独立行政法人理化学研究所・免疫系構築研究チーム・チームリーダー
研究者番号：50233226

(3) 連携研究者

佐々木卓也 (SASAKI TAKUYA)
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：40241278

(4) 連携研究者

泉 哲郎 (IZUMI TETSURO)
群馬大学・生体調節研究所・教授
研究者番号：00212952

(5) 連携研究者

福田 光則 (FUKUDA MITSUNORI)
東北大学・大学院生命科学研究科・教授
研究者番号：50311361

(6) 連携研究者

牧野内 昭武 (MAKINOUCHI AKITAKE)
独立行政法人理化学研究所・先端技術基盤部門・部門長
研究者番号：80087460

(7) 連携研究者

清水 史郎 (SHIMIZU SHIRO)
慶應義塾大学・理工学部・准教授
研究者番号：30312268