

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：24601

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05145

研究課題名（和文）TFEB依存的・非依存的ポストリソソームシグナルによる個体および生殖寿命制御機構

研究課題名（英文）TFEB dependent and independent 'post-lysosomal signals' regulating somatic and reproductive lifespan

研究代表者

中村 修平（Nakamura, Shuhei）

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00510611

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 27,300,000円

研究成果の概要（和文）：TFEBとは独立してオートファジー・リソソーム分解系を制御する転写因子MML-1の神経系を起点とした寿命制御のネットワークを明らかにした。MML-1の神経系での働きが、他組織のオートファジー活性化に必須であり、これが生殖細胞除去に伴う寿命延長に重要な働きを持つことが分かった(Shioda et al., PNAS, 2023)。TFEBの下流で働く新たな因子としてヘキソキナーゼファミリーに属するHKDC1を同定し、これがミトコンドリアとリソソームのコンタクトサイトの形成を介して両オルガネラの恒常性維持や老化の抑制に必須な働きを持つことを発見した(Cui et al., PNAS, 2024)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会に直面する先進諸国において健康寿命の延伸は喫緊の課題であり、ヒトにおいて老化の抑制を真に実現するには老化・寿命制御の確固たる分子メカニズムの理解が不可欠である。本研究で行ったTFEBおよびMML-1を中心とした解析から、寿命や老化制御の理解とポストリソソームシグナルの実体解明に大きく貢献することができた。得られた知見をもとにさらに研究を進めることで健康寿命延伸にむけた分子メカニズム解明に寄与できると確信する。

研究成果の概要（英文）：We found that the neuronal function of MML-1, a transcription factor that regulates autophagy and lysosomal function independently of TFEB, is essential for activation of autophagy in other tissues, which is important for life span extension associated with germ cell removal (Shioda et al., PNAS, 2023). We also identified HKDC1, a member of the hexokinase family, as a new factor downstream of TFEB, which is essential for the maintenance of mitochondria and lysosomes through the formation of contact sites of both organelle and is required to prevent cellular senescence (Cui et al., PNAS, 2024).

研究分野：細胞生物学

キーワード：リソソーム TFEB

1. 研究開始当初の背景

リソソームの機能亢進が動物の寿命延伸につながるということが報告され、リソソームを起点としたシグナル(ポストリソソームシグナル)の寿命制御における関与が示唆されているが、その実体・作用機序は不明である。本研究では寿命制御に関わる新たなポストリソソームシグナルを同定し、その作用機序を解明する。特に、近年の線虫などのモデルを用いた研究から、リソソーム合成のマスター因子であり、自身もポストリソソームシグナルとして働く転写因子 TFEB の活性化と、これに伴うリソソーム機能亢進が個体寿命の延長に必須であることが示されている。しかし、TFEB の制御機構やリソソーム機能亢進が何故個体寿命延長に繋がるかは不明であり、本研究でこのメカニズムを明らかにする。また TFEB 非依存的にリソソーム機能亢進を介して個体寿命や生殖寿命制御に関わる因子もいくつか同定しており、これらの解析も進める。

2. 研究の目的

TFEB 依存的、非依存的なポストリソソームシグナルによる個体・生殖寿命制御の分子機構を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

TFEB のインターラクトーム解析を実施し、得られた因子の機能解析を通してポストリソソームシグナルとして働く TFEB の活性調節機構を明らかにする。オートファジー制御因子による予想外の活性化機構の存在を新たに見出しており、この詳細と寿命制御への関与は優先して調べる。TFEB 依存的、非依存的なリソソーム活性亢進の結果どのような遺伝子発現、タンパク質や脂質の変化が起こるかをトランスクリプトーム、プロテオミクス、リポミクスにより調べ、個体寿命や生殖寿命を制御するポストリソソームシグナルの探索、同定をおこない、これらの作用機序を明らかにする。

4. 研究成果

TFEB のインターラクトーム解析により同定した因子の機能解析を進め、TFEB の活性制御の新たな仕組みを明らかにすることができた(論文投稿中)。また、トランスクリプトームおよび ChIP-qPCR 等の解析から TFEB の下流で働く新たな因子としてヘキソキナーゼファミリーに属する HKDC1 を同定した(Cui et al., PNAS, 2024)。HKDC1 の抑制によって、特にストレスを受けた際のミトコンドリアとリソソームの恒常性維持が破綻してしまい、個体老化の要因にもなる細胞老化が亢進してしまうことを見出した。HKDC1 の作用機序として、自身のヘキソキナーゼ活性とは独立して、損傷したミトコンドリアの除去やコンタクトサイトを介したリソソームの恒常性維持を担うことが明らかとなった。

また、TFEB とは独立してオートファジー・リソソーム分解系を制御する転写因子 MML-1 の作用機序について線虫をモデルとして用いて解析を進めたところ、特に MML-1 の神経系での働きが生殖細胞を除去した際の寿命延長に必須であることを見出した(Shioda et al., PNAS, 2023)。さらに、MML-1 の神経系での働きが、他の組織のオートファジーやペルオキシダーゼの活性化に必須であり、これが生殖細胞除去に伴う寿命延長に重要な働きを持つことを示した。また、リソソームは細胞老化や加齢性疾患等で損傷を受けることがわかっており、この損傷を受けたリソ

ソームに対処する応答経路をポストリソソームと位置付け、解析を進めた。本研究で新たに、リソソームが損傷した際に AGC キナーゼのひとつ STK38 が損傷膜にリクルートされ、マイクロオートファジーと呼ばれるオートファジーの経路を介して膜修復を行うこと、そしてこのことが個体老化や細胞老化の抑制に寄与することを発見した (Ogura et al., EMBO Rep, 2023)。TFEB 非依存的にリソソーム機能亢進を介して個体寿命や生殖寿命制御に関わる因子の機能解析は引き続き進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 1. Cui, M., Yamano, K., Yamamoto, K., Yamamoto-Imoto, H., Minami, S., Yamamoto, T., Matsui, S., Kaminishi, T., Shima, T., Ogura, M., Tsuchiya, M., Nishino, K., Layden B., Kato, H., Ogawa, H., Oki, S., Okada, Y., Isaka, Y., Kosako, H., Matsuda, N., *Yoshimori, T., *Nakamura, S	4. 巻 121
2. 論文標題 HKDC1, a target of TFEB, is essential to maintain both mitochondrial and lysosomal homeostasis, preventing cellular senescence	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2306454120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2306454120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kakuda Keita, Ikenaka Kensuke, Kuma Akiko, Doi Junko, Aguirre C?sar, Wang Nan, Ajiki Takahiro, Choong Chi-Jing, Kimura Yasuyoshi, Badawy Shaymaa Mohamed Mohamed, Shima Takayuki, Nakamura Shuhei, Baba Kousuke, Nagano Seiichi, Nagai Yoshitaka, Yoshimori Tamotsu, Mochizuki Hideki	4. 巻 121
2. 論文標題 Lysophagy protects against propagation of -synuclein aggregation through ruptured lysosomal vesicles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2312306120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2312306120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogura Monami, Kaminishi Tatsuya, Shima Takayuki, Torigata Miku, Bekku Nao, Tabata Keisuke, Minami Satoshi, Nishino Kohei, Nezu Akiko, Hamasaki Maho, Kosako Hidetaka, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 24
2. 論文標題 Microautophagy regulated by <sc>STK38</sc> and <sc>GABARAPs</sc> is essential to repair lysosomes and prevent aging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e57300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202357300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shima Takayuki, Ogura Monami, Matsuda Ruriko, Nakamura Shuhei, Jin Natsuko, Yoshimori Tamotsu, Kuma Akiko	4. 巻 222
2. 論文標題 The TMEM192-mKeima probe specifically assays lysophagy and reveals its initial steps	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202204048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202204048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shioda Tatsuya, Takahashi Ittetsu, Ikenaka Kensuke, Fujita Naonobu, Kanki Tomotake, Oka Toshihiko, Mochizuki Hideki, Antebi Adam, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 120
2. 論文標題 Neuronal MML-1/MXL-2 regulates systemic aging via glutamate transporter and cell nonautonomous autophagic and peroxidase activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2221553120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2221553120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 小倉もな美, 吉森 保, 中村修平	4. 巻 41
2. 論文標題 リソソーム損傷応答とその生理学的意義	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1733~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18958/7277-00001-0000509-00	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oe Yukako, Kakuda Keita, Yoshimura Shin-ichiro, Hara Naohiro, Hasegawa Junya, Terawaki Seigo, Kimura Yasuyoshi, Ikenaka Kensuke, Suetsugu Shiro, Mochizuki Hideki, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 18
2. 論文標題 PACSLN1 is indispensable for amphisome-lysosome fusion during basal autophagy and subsets of selective autophagy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1010264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1010264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto-Imoto Hitomi, Hara Eiji, Nakamura Shuhei, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 3
2. 論文標題 Measurement of autophagy via LC3 western blotting following DNA-damage-induced senescence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101539 ~ 101539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101539	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中村 修平, 井本 ひとみ, 吉森 保	4. 巻 61(1)
2. 論文標題 【抗老化医療の未来をさぐる:哺乳類における老化・寿命制御の理解とその社会実装】オートファジーと老化	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine	6. 最初と最後の頁 45-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamuro Tadashi, Nakamura Shuhei, Yanagawa Kyosuke, Tokumura Ayaka, Kawabata Tsuyoshi, Fukuhara Atsunori, Teranishi Hirofumi, Hamasaki Maho, Shimomura Iichiro, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 -
2. 論文標題 Loss of RUBCN/rubicon in adipocytes mediates the upregulation of autophagy to promote the fasting response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2022.2047341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogura Monami, Shima Takayuki, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 3
2. 論文標題 Protocols to monitor TFEB activation following lysosomal damage in cultured cells using microscopy and immunoblotting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101018 ~ 101018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.101018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto-Imoto Hitomi, et al.,	4. 巻 38
2. 論文標題 Age-associated decline of MondoA drives cellular senescence through impaired autophagy and mitochondrial homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110444 ~ 110444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Cui Mengying, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 155
2. 論文標題 Autophagy system as a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105308 ~ 105308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Shuhei, Akayama Shiori, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 50
2. 論文標題 Non-canonical roles of ATG8 for TFEB activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	6. 最初と最後の頁 47 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20210813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minami Satoshi, Nakamura Shuhei, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 9
2. 論文標題 Rubicon in Metabolic Diseases and Ageing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.816829	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minami Satoshi, Nakamura Shuhei	4. 巻 101
2. 論文標題 Therapeutic potential of Beclin1 for transition from AKI to CKD: autophagy-dependent and autophagy-independent functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 13 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.10.021	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 オートファジー・リソソーム分解系による老化抑制機構の解明
3. 学会等名 第13回腎不全研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 オートファジーによる寿命・老化制御メカニズム
3. 学会等名 第3回日本オートファジーコンソーシアムシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 リソソーム恒常性維持の分子機構と細胞老化における役割
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuhei Nakamura
2. 発表標題 Molecular Mechanisms Maintaining Lysosomal Homeostasis and Its Roles in Aging
3. 学会等名 Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Webinar Series（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 オートファジー・リソソーム分解系の制御機構と老化・寿命制御における役割
3. 学会等名 第22回日本メンズヘルス医学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 リソソーム損傷応答の分子機構とその生理学的意義
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中村 修平	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 133
3. 書名 実験医学2023年7月号	

1. 著者名 *Nakamura, S., Shioda, T., *Yoshimori, T	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 -
3. 書名 Aging Mechanism II: Longevity, Metabolism and Brain Aging	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://www.naramed-u.ac.jp/university/kenkyu-sangakukan/oshirase/r5nendo/tfeb.html>

<https://www.naramed-u.ac.jp/university/kenkyu-sangakukan/oshirase/r5nendo/microautophagy.html>

<https://www.naramed-u.ac.jp/university/kenkyu-sangakukan/oshirase/r5nendo/autophagy.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------