

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01533

研究課題名(和文)新規蛋白質分解機構GOMEDの生物学的役割と新たなゴルジ像の提唱

研究課題名(英文)Biological roles of novel proteolytic mechanism GOMED

研究代表者

清水 重臣 (shimizu, shigeomi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：70271020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜タンパク質や分泌タンパク質の多くは、ゴルジ体を經由して運搬される。この運搬に負荷がかかると、GOMEDが働く。GOMEDは、トランスゴルジ膜を用いて実行される第2のオートファジーである。本研究では、(1)GOMED関連分子を5分子発見し、うち2分子に関して、詳細なメカニズムを明らかにした。(2)また、GOMEDは、神経細胞、膵β細胞などで重要機能を果たしていることを見出した。(3)GOMEDの可視化法として、Ulk1リン酸化の免疫染色と蛍光プローブを用いた方法を開発した。(4)GOMEDの変調は、ゴルジ体輸送タンパク質の細胞質蓄積を招き、これにより細胞障害が発生することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GOMED機能は、ホルモンやサイトカインなどの細胞外分泌や細胞膜レセプターの発現量を調節する機能として、我々が発見した新たな細胞機能です。本研究では、GOMED機構がどのようにして実行されるか、どの細胞で実行されるか、この機構が働かないと如何なる障害が起こるかを研究しました。その結果、神経細胞の維持やホルモン分泌制御に決定的な役割を果たしていることを見出しました。また、この機構の検出方法も明らかにし、今後病気への応用が期待されます。

研究成果の概要(英文)：The Golgi membrane-associated degradation pathway (GOMED) is a mechanism that degrades undelivered plasma membrane proteins and secretory proteins upon Golgi stress. GOMED is a unique and novel Golgi function involving dramatic morphological changes in the Golgi.

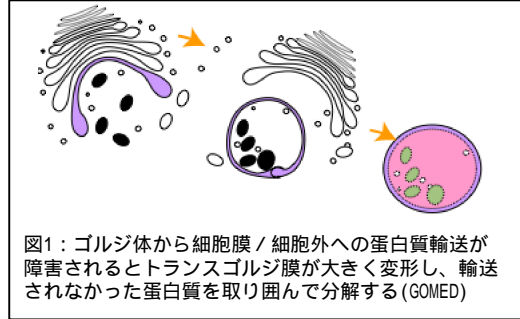
(1) We here identified five GOMED-associated molecules, and identified their signaling pathways. (2) We also clarified the role of GOMED in neurons and pancreatic beta cells. (3) We developed the methods to detect GOMED using Ulk1 phosphorylation and small fluorescence compound. (4) We identified cytosolic accumulation of undelivered Golgi molecules, and which induces cell injury.

研究分野：細胞生物学

キーワード：GOMED 新規オートファジー ゴルジ体 Atg5 Ulk1

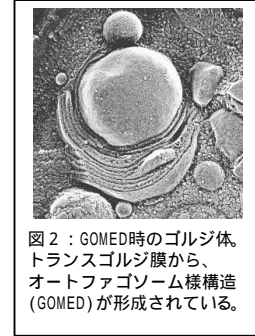
## 1. 研究開始当初の背景

ゴルジ体は、小胞体から運ばれてきた蛋白質に、糖鎖修飾、リン酸化修飾などの適切な翻訳後修飾を加え、細胞外、細胞膜、リソソームなどに適切に運搬するオルガネラである。我々は、ゴルジ体から細胞外、細胞膜に向かう運搬経路に異常が生じたときに、行き場を失った蛋白質が分解される仕組みを発見し、Golgi-mediated degradation pathway (GOMED)と命名した(EMBO J, 2016)。GOMEDとは、ゴルジ膜が大きく変形して分解すべき蛋白質を包み込み、その後に蛋白質分



解酵素によって内容を消化する細胞機能(図1、2)であり、第2のオートファジーともいうべき機能である。

GOMEDは、酵母から哺乳動物細胞まで保存されており、真核生物にとって欠かすことのできない機能である。我々はさらに、**①GOMED**は、細胞外/細胞膜への輸送経路を遮断した時に誘導される一方、リソソームへの輸送経路を遮断しても誘導されないこと、**②GOMED**は脳の恒常性維持に必要であること、**③GOMED**は細胞におけるインスリン分泌制御に関与していること、などを見出し、関連分子や実行メカニズム、生理機能等ほとんど分からない状態であった。



## 2. 研究の目的

本研究は、GOMEDの実態を、以下の各項目を明らかにすることにより解明することを目的とした。

1、GOMED 実行機構の解明：申請者は遺伝子欠損酵母株より yGOMED1 を同定し、その哺乳動物ホモログとして GOMED1, GOMED2 の同定に成功した。本申請研究では、**①GOMED 実行分子の追加同定**：酵母遺伝学や yGOMED1 結合分子探索などにより、新たな GOMED 関連分子を酵母で見出し、哺乳動物細胞のホモログを同定する。**②各分子の機能の同定**：GOMED は、ゴルジ体の槽形成  $\rightarrow$  trans-Golgi 膜の変形  $\rightarrow$  trans-Golgi 膜による輸送不良蛋白質の包み込み  $\rightarrow$  蛋白質分解と進行する。各 GOMED 関連分子が、これらのどの過程で機能しているかを明らかにし、シグナル伝達機構を構築する。

2、GOMED が重要な役割を担っている細胞の同定：GOMED が如何なる細胞で機能しているかを、種々の細胞株(GOMED1 分子を CRISPR にて欠損させた細胞)、マウス(GOMED1 flox マウスと Cre マウスを交配)を用いて明らかにする。

3、GOMED の動態解明(GOMED の可視化)：GOMED1 は細胞質蛋白質であり、GOMED 誘導時にゴルジ体に結合する(結合分子は未定)。そこで、この結合などを利用して、GOMED を可視化する方法を開発する。

4、GOMED の変調から生じる細胞障害機序：**①**神経特異的 GOMED1 欠損マウスにおいて、神経細胞の脱落などの所見が認められている。そこで、ゴルジ体の蛋白質蓄積から細胞脱落に至るメカニズムを、培養細胞やマウス脳を用いて解析する。**②GOMED** が重要に機能する神経以外の細胞/臓器に関しても同様に、ゴルジ体の蛋白質蓄積から細胞変調に至るメカニズムを解析する。

## 3. 研究の方法

1、GOMED 実行機構の解明：GOMED は通常型オートファジー欠損細胞で同定しやすいため、通常型オートファジーの鍵分子である ATG5 を欠損させた ATG5 欠損(ATG5-KO)細胞を用いた。また、GOMED を顕著に惹起する DNA 2 重鎖切断刺激を加えて、関連分子とメカニズム解析を行なった。新規分子の同定に関しては、酵母遺伝学、免疫沈降法などの方法によって結合分子を同定した。また、同定した GOMED 分子に関して、ノックアウト細胞

を作製し、GOMED 誘導刺激添加後のゴルジ体の形態を電子顕微鏡で観察した。これにより、これ各分子が、GOMED の一連のステップの、どこで機能しているかを明らかにした。また、GOMED 実行時の各分子の変化（局在変化、リン酸化、ユビキチン化などの翻訳後修飾）を明らかにした。これらを統合することによって、GOMED 関連分子間の上下関係を明らかにし、最終的なシグナル伝達機構を解明した。

2、GOMED が重要な役割を担っている細胞の同定：GOMED 欠損細胞で見られる異常、ならびに GOMED 欠損マウスの異常な表現系を解析して、生体において重要な役割を果たしている細胞の種類と生理的役割を明らかにした。

3、GOMED の動態解明（GOMED の可視化）：GOMED の可視化方法を細胞レベルで検討し、可視化マウスを作成する。具体的には、GOMED 特異的な分子の変化やオルガネラの変化を同定し、これをモニターできる系を開発した。

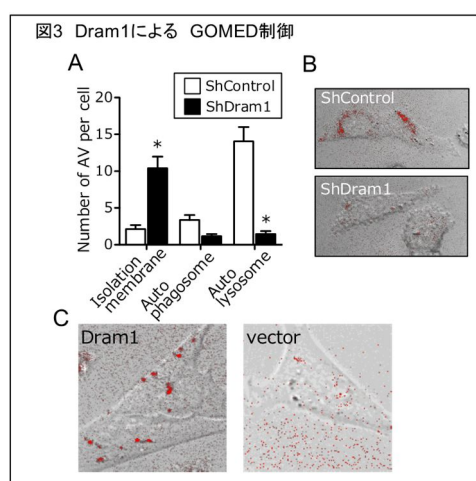
4、GOMED の変調から生じる細胞障害機序：神経特異的 GOMED1 欠損マウスの神経病理学的な解析、細胞生物学的な解析を行い、GOMED の変調による細胞障害性を解析した。

#### 4. 研究成果

##### 【GOMED 実行機構の解明】

1、実行分子の同定：申請者は遺伝子欠損酵母株より yGOMED1 を同定し、その哺乳動物ホモログとして GOMED1, GOMED2 の同定に成功した。さらに、GOMED1 分子の結合タンパク質として、免疫沈降法を用いて GOMED に関わる分子を同定した。

[1-1]Dram1 分子の関与：上記の方法にて、Dram1 分子の同定に成功した。Dram1 は DNA 傷害などの刺激を受けて、p53 依存的に発現が上昇する。ShRNA を用いて Dram1 を欠損させた Atg5 欠損細胞に DNA 傷害を加えて、電子顕微鏡観察を行うと、GOMED によるオートリソソームの形成が極端に低下していた（図 3 A）。また、Kikume 法により、GOMED の多寡を測定しても、ShDram1 細胞では GOMED が抑制されていた（図 3 B）。さらに、Dram1 の遺伝子導入によって GOMED が誘導されることが判明した（図 3 C）。即ち、Dram1 は GOMED 誘導に関して、必要十分な分子であることが判明した。



[1-2]新規分子の同定：また、GOMED1 分子の免疫沈降法により、新規分子 GOMED3, GOMED4, GOMED5 の同定に成功した。

##### 2、実行メカニズムの解明：

[2-1]Dram1 分子の作用点：ShRNA を用いて Dram1 を欠損させた Atg5 欠損細胞に DNA 傷害を加えて、電子顕微鏡観察を行うと、GOMED によるオートリソソームの形成が低下する一方、隔離膜構造が増加していた（図 3 A）。即ち、Dram1 の作用点は、隔離膜形成からオートファゴソーム形成の間であることが判明した。

[2-2]GOMED における Uik1 分子の役割 : DNA 傷害ストレスなどを加えると、Uik1 依存的に従来型オートファジーと GOMED が活性化されるが、どのようなメカニズムで2つの細胞機能が活性化されるかは不明であった。そこで我々は、DNA 傷害を加えた細胞における Uik1 のリン酸化状態を測定した。その結果、①Uik1 の 637 番目のセリンが脱リン酸化されること、②この脱リン酸化を止めると、両方のオートファジーが共に誘導されなくなること、③一方、Uik1 の 746 番目のセリンは、逆にリン酸化されること(図4)、④このリン酸化を止めると、GOMED のみが誘導されなくなること(図5)、⑤746 番目のセリンがリン酸化されると、通常は

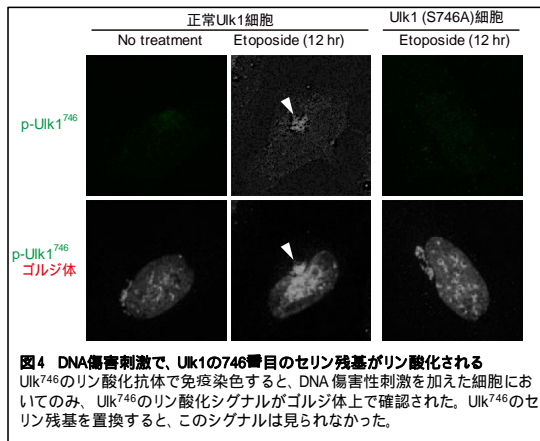


図4 DNA傷害刺激で、Uik1の746番目のセリン残基がリン酸化される。Uik<sup>746</sup>のリン酸化抗体で免疫染色すると、DNA傷害性刺激を加えた細胞においてのみ、Uik<sup>746</sup>のリン酸化シグナルがゴルジ体上で確認された。Uik<sup>746</sup>のセリン残基を置換すると、このシグナルは見られなかった。

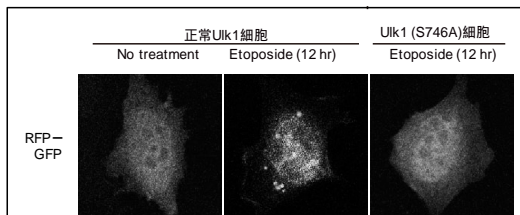


図5 GOMEDは、Uik1のセリン残基のリン酸化によって実行される。GOMED(赤色ドット)は、DNA傷害性刺激を加えた細胞においてのみ観察された。Uik<sup>746</sup>のセリン残基を置換してリン酸化を引き起こさないようにすると、GOMEDは誘導されなかった。

細胞質に局在する Uik1 がゴルジ体へ集積すること、⑥637 番目の脱リン酸化は PPM1D によって、746 番目のリン酸化は Ripk3 によって制御されること(図6)を見出した。これらの結果は、従来型オートファジーと GOMED の活性化機構を明らかにするものである。また、Uik1 のセリン 746 番のリン酸化が、GOMED のマーカーとなることを示している。

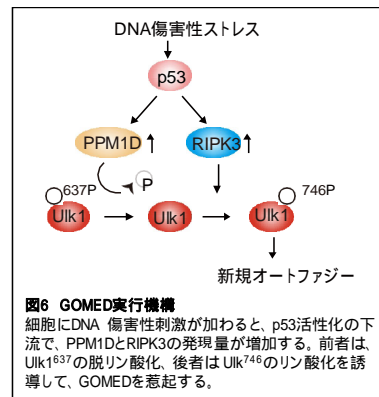


図6 GOMED実行機構  
細胞にDNA傷害性刺激が加わると、p53活性化の下流で、PPM1DとRIPK3の発現量が増加する。前者は、Uik1<sup>637P</sup>の脱リン酸化、後者はUik1<sup>746P</sup>のリン酸化を誘導して、GOMEDを惹起する。

【GOMED が重要な役割を担っている細胞の同定】

GOMED が如何なる細胞で機能しているかを、種々の細胞株(GOMED1 分子を CRISPR にて欠損させた細胞)を用いて解析した。その結果、膵ベータ細胞株である MIN6 細胞ならびに、マウスから単離した膵島細胞において、周囲の血糖変化によるインスリン分泌の制御が十分でなく、過剰インスリン分泌になりやすいことが判明した。また、GOMED1 flox マウスを解析したところ、ニューロンにフィブリルなどが沈着すること、ゴルジ体膜の異常構造が認められた。即ち、神経細胞において、重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

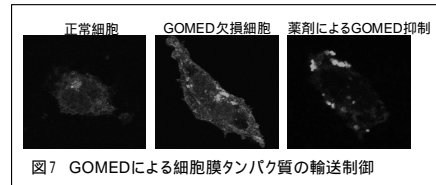
【GOMED の動態解明 (GOMED の可視化)】

1、リン酸化 Uik1 同定法 : GOMED 可視化法の一つとして、Uik1<sup>746</sup> のリン酸化特異的抗体が有用であることを発見した(図4)。従来は電子顕微鏡のみ有効であった GOMED の同定を、免疫細胞染色によって同定可能にした。

2、低分子蛍光プローブの開発 : 同仁化学と共同で、赤色蛍光で従来型オートファジーならびに GOMED をモニターできるプローブの開発に成功した。従来型オートファジーのマーカーである GFP-LC3 と組み合わせることにより、GOMED の検出が、リアルタイムで可能となった。

【GOMED の変調から生じる細胞障害機構】

①GOMED 欠損細胞や薬剤で阻害した細胞における異常を解析したところ、ゴルジ体から細胞膜あるいは細胞外に分泌されるタンパク質が、細胞内に異常に蓄積することが明らかとなった。即ち、細胞膜タン



パク質である VSVG の細胞内動態を観察したところ、正常細胞では、VSVG がゴルジ体と細胞膜に局在するのに対して、GOMED1 欠損細胞では、細胞質中にドット常に存在していたのである（図7）。GOMED によるタンパク質分解を薬剤を用いて抑制した時も、同様の細胞質内ドットが観察された。すなわち、GOMED の機能は、ゴルジ体から細胞膜あるいは細胞外に分泌されるタンパク質の細胞内でのクオリティーコントロールを行っていることが判明した。GOMED 欠損神経細胞においても、同様に分泌タンパク質の細胞質内沈着が観察され、これが神経変性の原因と思われた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sugimoto Yuna, Murohashi Michiko, Arakawa Satoko, Honda Shinya, Shimizu Shigeomi	4. 巻 508
2. 論文標題 Prediction of intracellular targets of a small compound by analyzing peptides presented on MHC class I	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 480 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.089	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 Muraoka Naoto, Nara Kaori, Tamura Fumiya, Kojima Hidenori, Yamakawa Hiroyuki, Sadahiro Taketaro, Miyamoto Kazutaka, Isomi Mari, Haginiwa Sho, Tani Hidenori, Kurotsu Shota, Osakabe Rina, Torii Satoru, Shimizu Shigeomi, Okano Hideyuki, Sugimoto Yukihiro, Fukuda Keiichi, Ieda Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08626-y	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 Noguchi Saori, Honda Shinya, Saitoh Tatsuya, Matsumura Hiroyuki, Nishimura Emi, Akira Shizuo, Shimizu Shigeomi	4. 巻 2
2. 論文標題 Beclin 1 regulates recycling endosome and is required for skin development in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0279-0	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 Shimizu Shigeomi	4. 巻 165
2. 論文標題 Organelle zones in mitochondria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 101 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy068	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 Fujikake Nobuhiro, Shin Minkyong, Shimizu Shigeomi	4. 巻 12
2. 論文標題 Association Between Autophagy and Neurodegenerative Diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2018.00255	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 Arakawa Satoko, Tsujioka Masatsune, Yoshida Tatsushi, Tajima-Sakurai Hajime, Nishida Yuya, Matsuoka Yosuke, Yoshino Ikuyo, Tsujimoto Yoshihide, Shimizu Shigeomi	4. 巻 24
2. 論文標題 Role of Atg5-dependent cell death in the embryonic development of Bax/Bak double-knockout mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Death and Differentiation	6. 最初と最後の頁 1598 ~ 1608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cdd.2017.84	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 Asano Jumpei, Sato Taku, Ichinose Shizuko, Kajita Mihoko, Onai Nobuyuki, Shimizu Shigeomi, Ohteki Toshiaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Intrinsic Autophagy Is Required for the Maintenance of Intestinal Stem Cells and for Irradiation-Induced Intestinal Regeneration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1050 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.07.019	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 Iwashita Hidefumi, Torii Satoru, Nagahora Noriyoshi, Ishiyama Munetaka, Shioji Kosei, Sasamoto Kazumi, Shimizu Shigeomi, Okuma Kentaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Live Cell Imaging of Mitochondrial Autophagy with a Novel Fluorescent Small Molecule	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2546 ~ 2551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.7b00647	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 Kanemoto Kazuya, Sugimura Yasuyuki, Shimizu Shigeomi, Yoshida Suguru, Hosoya Takamitsu	4. 巻 53
2. 論文標題 Rhodium-catalyzed odorless synthesis of diaryl sulfides from borylarenes and S-aryl thiosulfonates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 10640 ~ 10643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC05868C	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 Yotsumoto Satoshi, Muroi Yuito, Chiba Tatsuya, Ohmura Rio, Yoneyama Maki, Magarisawa Megumi, Dodo Kosuke, Terayama Naoki, Sodeoka Mikiko, Aoyagi Ryohei, Arita Makoto, Arakawa Satoko, Shimizu Shigeomi, Tanaka Masato	4. 巻 7
2. 論文標題 Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-15668-z	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 Yamaguchi Tomokazu, Suzuki Takashi, Sato Teruki, Takahashi Akinori, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 3638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aan3638	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 Iwashita Hidefumi, Sakurai Hajime Tajima, Nagahora Noriyoshi, Ishiyama Munetaka, Shioji Kosei, Sasamoto Kazumi, Okuma Kentaro, Shimizu Shigeomi, Ueno Yuichiro	4. 巻 592
2. 論文標題 Small fluorescent molecules for monitoring autophagic flux	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 559 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12979	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 Nagata Meruna, Arakawa Satoko, Yamaguchi Hirofumi, Torii Satoru, Endo Hazuki, Tsujioka Masatsune, Honda Shinya, Nishida Yuya, Konishi Akimitsu, Shimizu Shigeomi	4. 巻 2
2. 論文標題 Dram1 regulates DNA damage-induced alternative autophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stress	6. 最初と最後の頁 55 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15698/cst2018.03.127	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 Torii Satoru, Yamaguchi Hirofumi, Nakanishi Akira, Arakawa Satoko, Honda Shinya, Moriwaki Kenta, Nakano Hiroyasu, Shimizu Shigeomi	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of a phosphorylation site on Ulk1 required for genotoxic stress-induced alternative autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15577-2	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 Kato Hironori, Okabe Kohki, Miyake Masato, Hattori Kazuki, Fukaya Tomohiro, Tanimoto Kousuke, Beini Shi, Mizuguchi Mariko, Torii Satoru, Arakawa Satoko, Ono Masaya, Saito Yusuke, Sugiyama Takashi, Funatsu Takashi, Sato Katsuaki, Shimizu Shigeomi, Oyadomari Seiichi, Ichijo Hidenori, Kadowaki Hisae, Nishitoh Hideki	4. 巻 3
2. 論文標題 ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 201900576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900576	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 Kato Yuji, Arakawa Satoko, Terasawa Kazue, Inokuchi Jin-ichi, Iwata Takanori, Shimizu Shigeomi, Watabe Tetsuro, Hara-Yokoyama Miki	4. 巻 30
2. 論文標題 The ceramide analogue N-(1-hydroxy-3-morpholino-1-phenylpropan-2-yl)decanamide induces large lipid droplet accumulation and highlights the effect of LAMP-2 deficiency on lipid droplet degradation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126891 ~ 126891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126891	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 Shigeomi Shimizu	4. 巻 41
2. 論文標題 Biological Roles of Alternative Autophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cells	6. 最初と最後の頁 50 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14348/molcells.2018.2215	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 Honda Shinya, Arakawa Satoko, Yamaguchi Hirofumi, Torii Satoru, Tajima Sakurai Hajime, Tsujioka Masatsune, Murohashi Michiko, Shimizu Shigeomi	4. 巻 432
2. 論文標題 Association Between Atg5-independent Alternative Autophagy and Neurodegenerative Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 2622 ~ 2632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2020.01.016	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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 オートファジーの世界
3. 学会等名 第45回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年 ~ 2018年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 哺乳動物細胞における マイトファジー
3. 学会等名 第17回 ミトコンドリア学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年 ~ 2018年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Development of molecularly targeted anticancer agents based on the regulation of autophagic cell death
3. 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 新規オートファジーの分子機構と その破綻による疾患
3. 学会等名 第22回 日本病態プロテアーゼ学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 オルガネラ研究の最前線 - 細胞応答を司る オルガネラ・ゾーンの発見と創薬への展開 -
3. 学会等名 第138回 日本薬学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Molecular mechanisms and physiological roles of Atg5-independent autophagy
3. 学会等名 Australia-Japan Cell Death meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Autophagy-like protein degradation zone generated by trans-Golgi membrane
3. 学会等名 2018 ASCB/EMBO meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Molecular mechanisms and physiological roles of Atg5-independent autophagy
3. 学会等名 EMBO meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 オートファジーと疾患
3. 学会等名 第6回 AAA (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 ケミカルバイオロジーを用いた 新規オートファジーの 基礎研究と応用研究
3. 学会等名 第13回 日本ケミカルバイオロジー学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Mechanisms and Biological Roles of Golgi Stress-induced Mitophagy
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Relationship between autophagy and cellular senescence
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Molecular mechanisms and physiological roles of Atg5-independent mitophagy
3. 学会等名 ASMRM & J-mit 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 Autophagy Research using Chemical Biology
3. 学会等名 Biomedical Imaging Science Seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 New insights into the mechanism of Golgi-mediated alternative autophagy using chemical biology approach
3. 学会等名 2019 International Symposium of Autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 New insights into the mechanism of Atg5-independent macroautophagy
3. 学会等名 2019 Autophagy (Keystone Symposia 2019 (国際学会))
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeomi Shimizu
2. 発表標題 Molecular mechanisms and physiological roles of alternative autophagy
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 新規オートファジーによる インスリン分解機構
3. 学会等名 7th Diabetes Research Meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 清水重臣
2. 発表標題 細胞死、ミトコンドリアと臓器不全
3. 学会等名 第47回 日本集中治療医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

病態細胞生物ホームページ <a href="http://www.tmd.ac.jp/mri/pcb/index.html">http://www.tmd.ac.jp/mri/pcb/index.html</a>
---

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