

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06267・20K20305

研究課題名(和文)オートファジーとは異なるミトコンドリアのリソソーム分解メカニズムの発見とその意義

研究課題名(英文)Discovery of non-canonical mitophagy and its role in mitochondrial quality control

研究代表者

荒川 博文(Arakawa, Hirofumi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長

研究者番号：70313088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：膜のないオルガネラとしての液滴は、液-液相分離によって誘導される。この新しい細胞内生命原理は、これまでの膜のあるオルガネラを中心とした学問では説明が難しかった現象を説明する新しい生物学として発展しようとしている。我々が長年研究を続けてきたp53誘導性タンパク質Mieapはミトコンドリアに液滴の形成を誘導することが明らかとなった。このMieap液滴は非膜オルガネラとしてミトコンドリアに特異的な脂質であるカルジオリピンの代謝反応を制御することで、ミトコンドリアの健全性維持に重要な役割を果たす。それによって、がん・認知症・老化などの病態から我々の健康を守ってくれている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

古典的概念ではこれまで説明が難しかった代謝連続反応のメカニズムを、本研究課題が明らかにした全く新しい概念で説明できるようになる(パラダイムシフト)。細胞内の様々な生物活性の反応様式が、単なる教科書の図ではなく、リアリティーのある時空間的に動的な生物活性として理解できるようになる。Mieap液滴を応用することで、カルジオリピン代謝促進によるミトコンドリア健全性維持の新しい手段を得ることが出来る。それによって、がん・認知症・老化などのミトコンドリア異常を背景とした病態の克服に貢献し、人類の健康長寿を実現できる。

研究成果の概要(英文)：Liquid droplets function as membrane-less organelles that compartmentalize and facilitate efficient biological reactions. Here, we report that Mieap is a protein that drives formation of liquid droplets in mitochondria. Mieap liquid droplets (Mi-LDs) specifically phase separate the mitochondrial phospholipid, cardiolipin. Lipidomic analysis suggests that Mieap promotes enzymatic reactions involved in cardiolipin metabolism, including biosynthesis and remodeling. Accordingly, four cardiolipin biosynthetic enzymes, TAMM41, PGS1, PTPMT1, and CRLS1, and two remodeling enzymes, PLA2G6 and TAZ, are phase-separated by Mi-LDs. Mieap-deficient mice exhibit altered crista structure in mitochondria of various tissues, including brown fat, and tend to become obese. These results suggest that Mieap drives formation of membrane-less organelles to compartmentalize and promote cardiolipin metabolism at the inner mitochondrial membrane, thus potentially contributing to mitochondrial quality control.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：相分離 液滴 非膜オルガネラ ミトコンドリア カルジオリピン 代謝反応 p53 がん抑制

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究課題は「オートファジーとは全く異なるミトコンドリアのリソソーム分解メカニズム」に関する研究として開始された。我々は従来のオートファジーとは全く異なるリソソームによるミトコンドリア分解のメカニズムを発見した。この機能は不良なミトコンドリアに対して、Mieap がミトコンドリアの構造破壊を伴わずに、ミトコンドリア内部にリソソームあるいはリソソーム蛋白質を集積させてミトコンドリア内酸化タンパク質を分解するか (MALM:修復)、巨大な液胞様構造物(巨大リソソーム)を誘導してミトコンドリアを丸ごと飲み込んで分解するか (MIV:分解排除)、のいずれかの機序でミトコンドリアの品質管理に重要な働きをする。

2. 研究の目的

本研究は、このリソソームによるミトコンドリア及びミトコンドリア内タンパク質の分解を担う新しい細胞機能の詳細を明らかとすることで、細胞生物学・生化学・オートファジー・細胞内小器官・リソソーム・細胞内膜輸送・疾患(がん・神経変成疾患など)の研究分野にこれまでの常識を覆す新しい概念を生み出し、これら分野の学術体系にパラダイムシフトを起こす目的で行われた。

3. 研究の方法

(1) 2017年から2018年の期間

本研究課題においてはまず以下の4つの研究項目を遂行した。

- ① MALM 誘導時のミトコンドリア内リソソームの存在を証明
- ② MALM 誘導の分子メカニズムの解明
- ③ MIV 誘導の分子メカニズムの解明
- ④ MALM と MIV の使い分けのメカニズムの解明

これら項目を進めるにあたって、Mieap タンパク質に EGFP あるいは RFP などの蛍光タンパク質を融合させ、共焦点顕微鏡を駆使した生細胞イメージング解析を主体とした解析を進めた(2017年から2018年)。その結果、Mieap によって誘導される液胞様構造物である MIV は、膜に囲まれた構造物ではなく、膜のないタンパク質の濃縮体(コンデンセート)であることが明らかになった(文献①)。さらにこの Mieap タンパク質の濃縮体は、液-液相分離によって形成される液滴の可能性が見出された。

(2) 2019年から2021年の期間

そこで、2019年より2021年の期間は、Mieap 液滴としての解析を行った。

行った研究項目とその方法は以下の通りである。

- ① Mieap 液滴とミトコンドリアの関係について：イメージング解析による局在解析
- ② Mieap タンパク質のアミノ酸配列解析：データベースによる予測プログラム解析
- ③ Mieap タンパク質の機能領域解析：Mieap 変異体を用いたイメージング解析
- ④ 液滴としての動態及び性状の解析：FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching)
- ⑤ Mieap 液滴によるカルジオリピン関連分子の相分離：イメージング解析
- ⑥ Mieap タンパク質とカルジオリピンとの結合：Fat blot 解析
- ⑦ Mieap タンパク質によるカルジオリピン代謝促進：カルジオリピン代謝解析
- ⑧ Mieap タンパク質による呼吸活性促進：Flux 解析
- ⑨ Mieap タンパク質によるミトコンドリア・クリステ構造正常化：電子顕微鏡解析
- ⑩ Mieap 液滴によるカルジオリピン代謝制御と疾患：ノックアウトマウス解析

4. 研究成果

(1) 本研究課題の成果

以下の点を明らかにした。①Mieap は液滴を誘導しうる天然変性領域を有したタンパク質ある。②Mieap はミトコンドリア内へ液滴を形成する。③Mieap 液滴は CL を相分離する。④Fat blot assay で Mieap は CL と結合する。⑤Mieap 液滴は CL 結合タンパク質である cytochrome c、ATP synthase-alpha、PHB2 を相分離する。⑥Mieap の存在及び非存在下における CL の網羅的リピドミクス解析において、Mieap の発現量は明確にほぼすべての種類の CL の量と正に相関し(生合成)、さらにある種の CL の割合を増加させる(リモデリング)ことが明らかになった。⑦Mieap 液滴と CL 代謝に関わる酵素群の関係を調べたところ、CL 生合成酵素の TMM41、PGS1、PTPMT1、CRLS1 と、CL リモデリング酵素の PLA2G6 と TAZ が Mieap 液滴内へ相分離されることを明らかにした。⑧Mieap ノックダウン細胞株においては、クリステ構造異常、ミトコンドリア呼吸活性の低下、ミトコンドリア ATP 合成能の低下、ミトコンドリア ROS の増加を認めた。これらは CL 欠損細胞株に特徴的な表現型である。⑨Mieap ノックアウトマウスの肝臓及び腎臓の電子顕微鏡解析によって、Mieap 欠損によるミトコンドリア・クリステの構造異常を認めた。⑩若年から高齢

までの 1353 匹の *Mieap*^{+/+}, *Mieap*^{+/-}, *Mieap*^{-/-} マウスの体重を調べたところ、*Mieap* 欠損マウスが肥満傾向を示すことを明らかにした。

以上の結果から、*Mieap* 液滴は非膜オルガネラとして CL の生合成やリモデリングの制御を行う代謝制御液滴であると結論づけた。*Mieap* は CL 代謝制御を介してミトコンドリア品質管理に重要な役割を果たしていると考えられる。

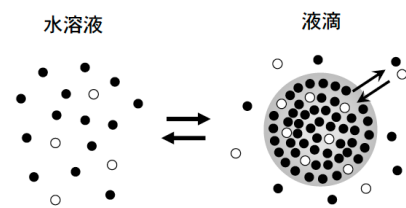
(2) 本研究課題成果の意義

①非膜オルガネラとしての液滴の役割

タンパク質が細胞内の局所で高濃度となり、凝集せずにコロイド状の液化した球形領域を作る。このコロイド状球形のタンパク質の濃縮体 (condensates) を液滴と呼ぶ。重要なことは、この液滴は単なるある単一タンパク質の濃縮状態ではなく、「数十から数百種類のタンパク質や核酸などの分子を含有した状態」になっており、内部にはある特定の反応に関与する複数の基質と酵素及び反応中間体が濃縮して、その一連の反応系を促進させる膜のないオルガネラ (非膜オルガネラ: membrane-less organelles, MLOs) として機能すること

である。古典的な膜オルガネラと異なり、非膜オルガネラの重要な特徴は、膜がないために周囲との物質交換が自由に行われ、形成と消失が時空間ダイナミックに行われることである。これまでに代謝やシグナル伝達、転写などの「反応の区画化」や「反応の調節機能」として働いていることが明らかになっている (文献①—③)。このような膜のないオルガネラが細胞内の核や細胞質に数多く存在していると予測されている。

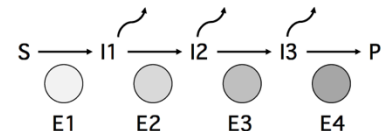
膜のないオルガネラとしての液滴の役割



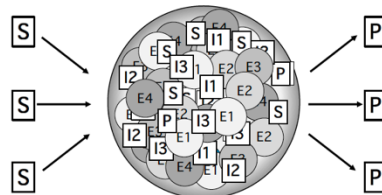
・膜がないため周囲との物質交換が自由に行われる。
・誘導と消失も時空間ダイナミックに変化できる。

②液滴による代謝連続反応の制御

生体内での連続的な酵素反応は、基質 S に対して酵素 E1 が触媒し中間産物 I1 が産生され、さらに I1 が酵素 E2 の基質として受け取られ触媒され中間産物 I2 が産生される。産生された中間産物 I2 は次の酵素 E3 の基質として受け取られ触媒され中間産物 I3 が産生される、といった連続反応で進み、最終産物 P が産生されると示されている。図でこの連続反応を描くことは容易だが、実際の細胞内でこの連続反応がどのようなメカニズムで進んでいるかは未だ不明である。右図 (上) のモデルでは、「連続反応の途中で産生される中間産物の拡散はどのように防止されているのか? 前の反応で産生された中間産物は、次の酵素の基質として、どのようなメカニズムで正確に受け渡されるのか? このような反応がどのように連続的に効率よく進んでいくのか?」などの疑問は説明できない。



Mieap液滴

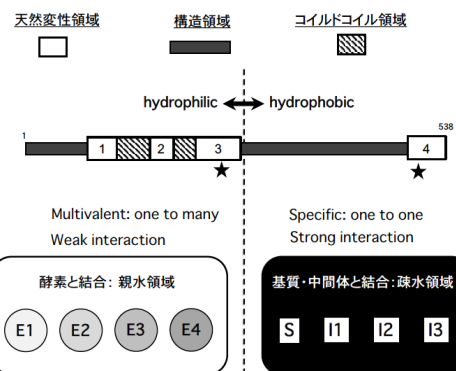


しかし、液滴内にこれら酵素と基質が区画化・濃縮された場合、次のような仮説によって反応が効率よく進む可能性が出てくる (文献④)。

第一に、反応の過程で生じる中間産物は、液滴による区画化で拡散が防止される。第二に、酵素と基質は液滴内で濃縮されることで、自由空間に比べ、対応する酵素と基質・中間産物のペアは、出会う確率が格段に上昇する。区画化と濃縮という点だけでも、液滴はこれまで説明が難しかった細胞内の代謝連続反応のメカニズムをうまく説明できる可能性がある。

③Mieap 液滴による代謝連続反応の制御

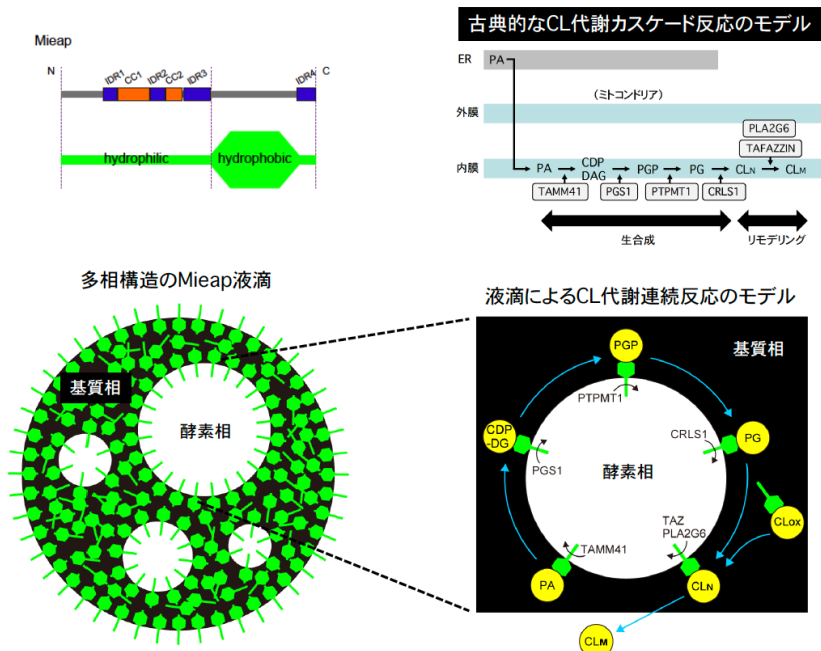
我々は非膜オルガネラとしての *Mieap* 液滴が細胞内でカルジオリピン酵素反応を区画化し、酵素や基質を局所へ濃縮することで、効率的な代謝連続反応が進むという可能性を見出した (文献①)。*Mieap* タンパク質は、親水性の N 末領域に 3 つの天然変性領域 (IDR) が、疎水性の C 末領域に構造領域が存在することでバイオサーファクタントの特徴を有する。また 2 カ所に陽性荷電クラスターが存在している。これにより、*Mieap* は陰性荷電の CL 及び CL 合成関連脂質 (基質・中間産物) と静電作用と疎水結合で直接結合し、バイオサーファクタントとして機能する。*Mieap* 液滴の CL 代謝制御は局所への酵素・基質・中間産物の区画化・濃縮に加え、*Mieap* が C 末で基質 S と強く結合し、一方 N 末で酵素 E とゆるく結合し、E1 から E4 の各酵素との結合を常時変化させることで代謝連続反応が可能になると予想している。いったん結合した S は、その後の E1 から E4 までの酵素との緩い会合で触媒されていくことが CL 代謝連続反応の実態では



ないかと予想している。

④Mieap 液滴によるカルジオリピン代謝反応の制御

これまでに液滴による酵素反応の促進作用や多相構造を形成するメカニズムについて以下の重要な報告がなされている。(1) RNA プロセッシング顆粒における液滴は多相構造を形成するが、基質である RNA と酵素である CNOT7 は、一つの相に濃縮されるより、二つの異なる相へ別々に分離される方が、より迅速で効率の良い酵素反応が可能になる (文献⑤)。(2) 人工的に設計された足場タンパク質で形成された液滴内に、SUMO 化酵素とその基質が濃縮され、さらに足場タンパク質によって物理的に近接化することで、バルクに比べ SUMO 化反応が 36 倍上昇した (文献⑥)。単なる酵素と基質の濃縮だけでは、substrate inhibition (基質阻害) が生じ、逆に反応の効率が低下することを報告しており、液滴内への基質と酵素の濃縮だけではなく、加えて足



場タンパク質の特異的な結合による、酵素と基質の適切な距離への近接化で K_M 値を低下させることが重要である事を報告している。(3) 液滴内の多相構造形成のメカニズムは、水相の中で二つの液滴の水に対する表面張力によって決定される。より親水性の表面に wetting する液滴 (ぬれ性が高い) の中に、wetting しない液滴 (ぬれ性が低い) が取り込まれる (文献⑦)。ただし二つの相の界面にサーファクタントが存在する場合には、この関係が逆転する。

Mieap 液滴は多相構造を形成する。Mieap が存在する相 (Mieap 相: 基質相) には Mieap と CL 代謝の基質や代謝産物が存在し、液滴内部に形成される Mieap が存在しない相 (非 Mieap 相: 酵素相) には主に CL 代謝酵素が存在している。

基質と酵素が別々の相に分離されることが、代謝反応の効率を上げることは (1) の報告に一致している。これは高濃度の基質による反応の阻害が生じる substrate inhibition を防止することに貢献する。さらに反応の場が二つの相の界面であることを示唆している。

Mieap はバイオサーファクタントとしての性質を有し、基質相と酵素相の界面に存在している。親水領域の N 末で酵素と、疎水領域の C 末で基質と特異的に結合することで、基質と酵素を物理的に近接させ、酵素反応を効率的に進める。これは (2) の報告に一致している。

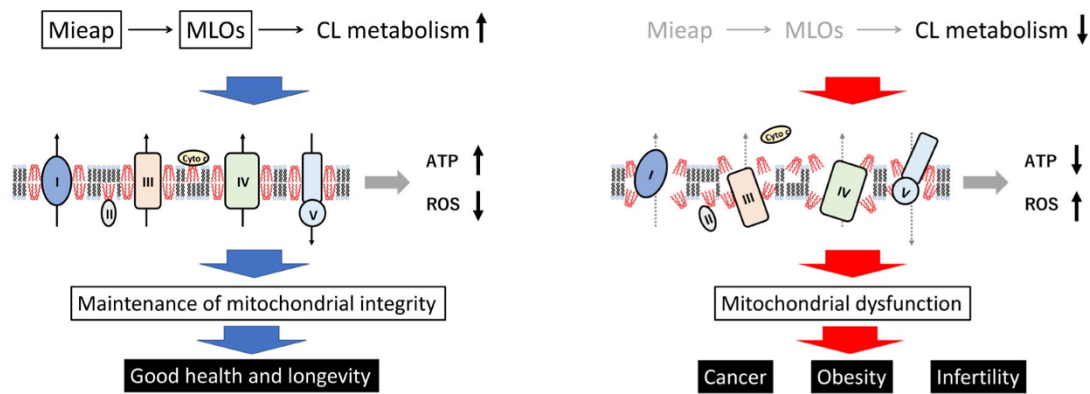
水相の中で基質相は基質としての脂質を多量に含むため、親水性の表面に対しては wetting せず、逆に酵素相は wetting しやすいと考えられる。(3) の報告に従えば、酵素相の中に基質相は存在するはずである。しかし論文でも述べられているように、二つの相の界面にサーファクタントが存在すれば、この原理は逆転しうる。

Mieap はバイオサーファクタントとしての性質を有し二つの相の界面に存在しているため、基質相と酵素相は逆転しうる。これも (3) の報告に矛盾しない。酵素相が基質相の中に入ること、多数の酵素相が発生し、基質相との反応の界面の面積を格段に増加させることが出来る。

まとめると、Mieap 液滴は、①CL 代謝の酵素と基質を液滴内に濃縮し、②さらに酵素と基質を二つの相に別々に分離し、③二つの相の界面にサーファクタントして存在し、④二つの相の界面で基質と酵素を物理的に近接させ酵素反応を可能にし、⑤基質との強い結合と、酵素との緩い結合で、CL 代謝の連続反応を効率良く進めている。これが我々の提唱するモデルである。

⑤カルジオリピン代謝制御によるミトコンドリアの健全性維持

CL は脂質の中でもただ一つミトコンドリア固有のリン脂質であり、ミトコンドリアの内膜に存在する。CL は 1 分子に 4 本足の脂肪酸側鎖を有しているため極めてユニークな cone-shaped と呼ばれる、円錐形の形態をとる (文献⑧)。この性質はミトコンドリア内膜クリステの屈曲した構造の構築に重要である。また強く負に荷電した極性頭部と足側の 4 つの脂肪酸鎖の疎水性結合により、数多くのミトコンドリア膜タンパク質と結合し、それらタンパク質の足場となって安定化し、その機能発現に重要である (文献⑧)。特に呼吸鎖においては複合体 I、II、III、IV、V のそれぞれに対して 2 分子から 4 分子の CL が結合し、呼吸鎖タンパク質の足場となり安定化



させ、さらに、各複合体を互いに近接させ、超複合体を形成することで、電子伝達系の効率が高まり、酸化的リン酸化、酸素消費、ATP合成が上昇する（文献⑨）。このためCLに異常が生じると電子伝達系の効率が下がり、ミトコンドリアからのATP合成が低下し、活性酸素種（ROS）発生が増加する。これまでに、オートファジーやプロテオスタシスなどのミトコンドリアの健全性維持に関するメカニズムが知られていた。Mieap液滴によるCL代謝制御はこれらに続く第3のミトコンドリア品質管理メカニズムと言える。

(3) 得られた成果の国内外における位置付けとインパクト

液-液相分離によって形成される液滴は、様々な細胞内生物活性の制御に重要な働きをしていることが明らかになって来ている。世界的にもこの新しい概念に多くの研究者が取り組み始めており、続々と新しい知見が報告されている状況である。その中でも、酵素反応や代謝反応における役割は、極めて重要であると予測されているが未だ実例の報告はない。我々の研究は、この様な状況の中、世界に先駆けて、代謝連続反応を制御する液滴としてMieap液滴を見出し、そのモデルの提唱に成功した。またMieap液滴はCL代謝の制御機構であるため、本機能はミトコンドリア異常を背景としたがん、神経変性疾患、老化など多くの病態の原因となっている可能性があり、本機能の人為的制御法の開発は、これまでに存在しなかった全く新しい疾患治療法や予防法の創出が期待される。従って、本研究課題の成果は、研究領域へのパラダイムシフトを引き起こすだけでなく、人類の健康福祉にも大きく貢献しうることが予測される。

(4) 今後の展望

液滴は少数の足場タンパク質によってその形成が駆動できる。Mieap液滴は、Mieapタンパク質単独で形成が駆動できるため、今後はMieapタンパク質のmRNAレベルあるいはタンパク質レベルでの発現活性化が可能になれば、人為的CL代謝促進法の開発が可能になると期待される。Mieap液滴を応用したCL代謝制御法は、がん・神経変性疾患・老化などに対するミトコンドリア健全性の維持・回復による新しい予防・治療の手段を提供できると考えている。

〈引用文献〉

- ①Ikari N, Arakawa H, et al. Mieap forms membraneless organelles to compartmentalize and facilitate cardiolipin metabolism. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-713092/v1>
- ②荒川博文. Mieapが誘導する液滴とミトコンドリア制御. *実験医学* (vol. 37 No. 12) 2019年増刊号「ミトコンドリアと疾患・老化」p105-113 (p1977-1986).
- ③碓直樹, 荒川博文. Mieap液滴が制御するカルジオリピン代謝連続反応のメカニズム. *細胞* (vol. 54 No. 8) 2022年7月号「Architectural RNAと液-液相分離」p39-43 (p461-465).
- ④Castellana, M. et al. Enzyme clustering accelerates processing of intermediates through metabolic channeling. *Nat. Biotechnol.* 32, 1011-1018 (2014).
- ⑤Kim, T.H. et al. Phospho-dependent phase separation of FMRP and CAPRIN1 recapitulates regulation of translation and deadenylation. *Science.* 365, 825-829 (2019).
- ⑥Peeples, W. and Rosen, M.K. Mechanistic dissection of increased enzymatic rate in a phase-separated compartment. *Nat. Chem. Biol.* 17, 693-702 (2021).
- ⑦Feric, M. et al. Coexisting liquid phases underlie nucleolar subcompartments. *Cell.* 165, 1686-1697 (2016).
- ⑧Ikon, N., and Ryan, R. O. Cardiolipin and mitochondrial cristae organization. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes.* 1859, 1156-1163 (2017).
- ⑨Paradies, G. et al. Functional role of cardiolipin in mitochondrial bioenergetics. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenergetics.* 1837, 408-417 (2014).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ikari Naoki, Honjo Katsuko, Sagami Yoko, Nakamura Yasuyuki, Arakawa Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Mieap forms membraneless organelles to compartmentalize and facilitate cardiolipin metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research Square	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） 10.21203/rs.3.rs-713092/v1	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 Futamura M, Tokumaru Y, Takabe K, Arakawa H, Asano Y, Mori R, Mase J, Nakakami A, Yoshida K.	4. 巻 11
2. 論文標題 MIEAP, a p53-downstream gene, is associated with suppression of breast cancer cell proliferation and better survival.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6060,6073
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 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 Ikari Naoki, Honjo Katsuko, Sagami Yoko, Nakamura Yasuyuki, Arakawa Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Mieap forms membraneless organelles to compartmentalize and facilitate cardiolipin metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	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） 10.1101/2020.10.26.354365	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 Sano H, Futamura M, Gaowa S, Kamino H, Nakamura Y, Yamaguchi K, Tanaka Y, Yasufuku I, Nakakami A, Arakawa H, Yoshida K	4. 巻 529
2. 論文標題 p53/Mieap-regulated mitochondrial quality control plays an important role as a tumor suppressor in gastric and esophageal cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research and Communications	6. 最初と最後の頁 582-589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.05.168.	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 Tamanaha-Nakasone Ayumi, Uehara Karina, Tanabe Yasuka, Ishikawa Haruna, Yamakawa Natsuko, Toyoda Zensei, Kurima Kiyoto, Kina Shinichiro, Tsuneki Masayuki, Okubo Yuko, Yamaguchi Sayaka, Utsumi Daisuke, Takahashi Kenzo, Arakawa Hirofumi, Arasaki Akira, Kinjo Takao	4. 巻 9
2. 論文標題 K1 gene transformation activities in AIDS-related and classic type Kaposi 's sarcoma: Correlation with clinical presentation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42763-0	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 Gaowa Siqin, Futamura Manabu, Tsuneki Masayuki, Kamino Hiroki, Tajima Jesse Y., Mori Ryutaro, Arakawa Hirofumi, Yoshida Kazuhiro	4. 巻 109
2. 論文標題 Possible role of p53/Mieap-regulated mitochondrial quality control as a tumor suppressor in human breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3910 ~ 3920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13824	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 Nakamura Yasuyuki, Arakawa Hirofumi	4. 巻 108
2. 論文標題 Discovery of Mieap-regulated mitochondrial quality control as a new function of tumor suppressor p53	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 809 ~ 817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13208	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 Tsuneki Masayuki, Kinjo Takao, Mori Taisuke, Yoshida Akihiko, Kuyama Kayo, Ohira Aoi, Miyagi Takuya, Takahashi Kenzo, Kawai Akira, Chuman Hirokazu, Yamazaki Naoya, Masuzawa Mikio, Arakawa Hirofumi	4. 巻 108
2. 論文標題 Survivin: A novel marker and potential therapeutic target for human angiosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2295 ~ 2305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13379	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 -

〔学会発表〕 計32件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Naoki Ikari, Yasuyuki Nakamura, Hirofumi Arakawa
2. 発表標題 Mieap forms membraneless organelles to compartmentalize and facilitate cardiolipin metabolism
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 碓 直樹、中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 Mieapは非膜オルガネラを形成しカルジオリピン代謝を区画化・促進する
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二村 学、徳丸 綱久、荒川 博文、吉田 和弘
2. 発表標題 p53下流遺伝子Mieapは乳癌予後と関係している
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 Mieap liquid droplets: a new concept in mitochondrial quality control and tumor suppression
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 碓 直樹、中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 Mieap液滴は損傷ミトコンドリアを液-液相分離することでがん抑制に作用する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二村 学、スチン ゴア、佐野 仁哉、荒川 博文、吉田 和弘
2. 発表標題 p53/Mieapを介したミトコンドリア品質管理機構の上部消化管癌における役割
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 Mieapが誘導する液滴とミトコンドリア制御
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 碓 直樹、中村 康之、柴田 貴弘、山本 雅一、荒川 博文
2. 発表標題 Mieap誘導性細胞死で形成される液胞の発生過程の検討
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 Mieapが誘導する液滴とミトコンドリア制御
3. 学会等名 東京慈恵会医科大学呼吸器内科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 Mieapが誘導する液滴とミトコンドリア制御：損傷ミトコンドリアの液 液相分離によるp53がん抑制作用について
3. 学会等名 第7回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Yamamoto, Yasuyuki Nakamura, Hirofumi Arakawa
2. 発表標題 Non-canonical mitophagy induced by Mieap and its role in tumor suppression via ferroptosis-like cell death.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 オートファジーとは異なるミトコンドリア分解メカニズムとそのがん抑制作用について
3. 学会等名 第6回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 p53新規機能としてのMieap制御性品質管理メカニズムの発見とのがん抑制作用について
3. 学会等名 第72回MMS定例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 碓 直樹、月俣 直貴、山本 真、柴田 貴弘、鈴木 秀文、中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 Mieap不活性化に伴う腫瘍形成性の変化についてのトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 秀文、山本 真、月俣 直貴、碓 直樹、柴田 貴弘、中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 p53依存性細胞死におけるミトコンドリアを食べるタンパク質Mieapの役割について
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 真、中村 康之、月俣 直貴、碓 直樹、鈴木 秀文、柴田 貴弘、吉田 好雄、荒川 博文
2. 発表標題 Role of Mieap-regulated non-canonical mitophagy in p53 tumor suppression via iron-dependent cell death.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Arakawa
2. 発表標題 Non-canonical mitophagy induced by Mieap and its role in p53 tumor suppression via iron-dependent cell death.
3. 学会等名 The 15th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 リソソームとミトコンドリアのオルガネラ連携：MALMとMIVの生細胞可視化の試み
3. 学会等名 第11回オートファジー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 月俣 直貴、中村 康之、山本 真、荒川 博文
2. 発表標題 Mieap制御性非古典的マイトファジーとその細胞死を介したがん抑制メカニズムについて
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 碓 直樹、月俣 直貴、山本 真、柴田 貴弘、鈴木 秀文、中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 Transcriptome analysis of pro-oncogenic alterations caused by Mieap inactivation.
3. 学会等名 第18回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 月俣 直貴、中村 康之、山本 真、鈴木 秀文、碓 直樹、柴田 貴弘、荒川 博文
2. 発表標題 Mieap制御性非古典的ミトファジーとその細胞死による新たな治療法の開発に向けて
3. 学会等名 第18回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 康之、荒川 博文
2. 発表標題 リソソームとミトコンドリアのオルガネラ連携：MALMとMIVの生細胞可視化の試み
3. 学会等名 第18回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Ikari, Yasuyuki Nakamura, Hirofumi Arakawa
2. 発表標題 Involvement of unique endosomes in the Mieap-induced vacuoles formation during Mieap-mediated cancer cell death.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuyuki Nakamura, Naoki Ikari, Hirofumi Arakawa
2. 発表標題 Degradation of cancer mitochondria by the mitochondria-eating protein induces iron-dependent cancer cell death.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Yamamoto, Yasuyuki Nakamura, Masayuki Tsuneki, Akiko Kuma, Yoshio Yoshida, Hirofumi Arakawa.
2. 発表標題 Mieap induces cell death via non-canonical mitophagy in human cervical cancer.
3. 学会等名 The 8th ISA (International symposium on Autophagy) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuyuki Nakamura, Masayuki Tsuneki, Takao Kinjo, Manabu Futamura, Makoto Yamamoto, Akiko Kuma, Hirofumi Arakawa.
2. 発表標題 Non-canonical mitophagy induced by Mieap and its role in tumor suppression via cell death.
3. 学会等名 The 8th ISA (International symposium on Autophagy) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 真、中村 康之、久万 亜紀子、山田 しず佳、吉田 好雄、荒川 博文
2. 発表標題 子宮頸がんにおいてMieapはnon-canonical mitophagyにより細胞死を誘導する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村 康之、常木 雅之、山本 真、金城 貴夫、二村 学、久万 亜紀子、荒川 博文
2. 発表標題 Mieapによって誘導される新規マイトファジーとそのフェロトーシス様細胞死を介したがん抑制作用における役割について
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 Mieapによって制御される新しいミトコンドリア品質管理メカニズムの発見とそのがん抑制作用について
3. 学会等名 日本放射線影響学会第60回大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 真、中村 康之、月俣 直貴、久万 亜紀子、吉田 好雄、荒川 博文
2. 発表標題 Mieap induces cell death via non-canonical mitophagy in human cervical cancer.
3. 学会等名 第17回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 オートファジーとは異なるリソソームによるミトコンドリア分解メカニズムの発見とその意義 ミトコンドリアを食べるタンパク質Mieapのがん抑制作用について
3. 学会等名 第17回日本ミトコンドリア学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒川 博文
2. 発表標題 オートファジーとは異なるミトコンドリア分解メカニズムの発見とそのがん抑制作用について
3. 学会等名 第6回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 碓 直樹 荒川 博文	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 5
3. 書名 月刊細胞7月号 Vol.54 No.8	

1. 著者名 荒川 博文	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 10
3. 書名 がん生物学イラストレイテッド第2版	

1. 著者名 荒川 博文	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 10
3. 書名 実験医学増刊号 Vol.37 No.12	

1. 著者名 中村 康之 常木 雅之 荒川 博文	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 がん治療分子標的治療 15巻2号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

腫瘍生物学分野ホームページ
https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer_biology/index.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
---------	---------