

自己評価報告書

平成 23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：20113002

研究課題名（和文）細胞内分解系ロジスティクスの疾患における役割と作動機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of role in diseases and the machinery of intracellular degradative logistics

研究代表者 吉森 保 (YOSHIMORI TAMOTSU)
大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：60191649

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：オートファジー、エンドサイトーシス経路、感染症、がん、ケミカルバイオロジー

1. 研究計画の概要

細胞の消化器官であるリソソームへは細胞外からエンドサイトーシス経路、細胞質からオートファジー経路が物質を運び込み、それらの物流システムによって、何が・いつ・どれだけ分解されるかが巧妙に調節されている。本研究では、細菌や損傷を受けたオルガネラなどの排除に働くオートファジーの作動・制御機構を明らかにし、感染症や発がんなどの病態理解を促進する。特異的薬剤が知られていないオートファジーの促進剤・阻害剤を低分子化合物スクリーニングにより同定する。エンドサイトーシス経路については、既に同定した制御タンパク質の機能解析等を行う。

2. 研究の進捗状況

期間の前半において以下のように大きな成果をあげることができた。

(1) 発がん抑制タンパク質 Beclin1 と複合体を形成して機能する新規タンパク質 2 種を同定し、一方の Atg14L がオートファゴソーム形成に必須であるのに対し、もう一つの Rubicon はオートファジー後期過程とエンドサイトーシス経路の両方を負に調節するというまさに統合的制御＝ロジスティクスが働いていることを示した (Nat Cell Biol, 2009)。

(2) その Atg14L が Beclin1 複合体を膜に局在化させてフォスファチジルイノシトール 3 リン酸濃度をあげることが、オートファゴソーム形成に必須であることを明らかにした (J Cell Biol, 2010)。

(3) Rubicon とそのホモログで大理石病の原因となる PLEKHM1 が、これまで同定されてい

なかった Rab7 エフェクターであり、その作用によりオートファジーとエンドサイトーシス経路を制御することを見出した (Mol Biol Cell, 2010)。

(4) A 群レンサ球菌を捕獲・分解する巨大オートファゴソームの形成には、通常のオートファゴソーム形成では使われない Rab7 が必須であることを明らかにした (PLoS Pathog, 2009)。

(5) オートファジーを阻害する低分子化合物を 3 種同定した (未発表)。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)進捗状況で述べたように、発がん抑制能が知られている Beclin1 複合体の新たな成分を同定し、その解析からオートファジーとエンドサイトーシス経路の両方を調節する複雑な制御システムが存在することを初めて示したのみならず、そのシステムの詳細な解析から制御メカニズムを解明し、本分野のみならず細胞生物学全体に大きなインパクトを与えた。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 感染症とオートファジー

オートファジーにより選択的に捕獲分解されるサルモネラについて、確立済みの多色ライブイメージングと保有している各オートファジー関連タンパク質 (Atg)-KO 細胞を組み合わせて、サルモネラを捉えるオートファゴソームの形成機構について解析を進める。サルモネラを認識するメカニズムを、ユビキチン化を手がかりに追求する。

(2) がんとオートファジー／エンドサイトー

ーシス経路

オートファジーとエンドサイトーシス経路の両方を制御し、かつ発がん抑制能を持つ Beclin1 複合体のサブユニット Atg14L と Rubicon の KO マウスの解析を行う。

(3) オートファジー制御化合物の探索

既に同定した3種の阻害剤の解析と研究や臨床での実用化を目指した最適化を進める。蛍光プローブ発現培養細胞や化合物チップなど複数のアッセイ系を用い、スクリーニングを拡大する。

(4) 損傷オルガネラとオートファジー

リソソームが損傷されると細胞に致命的な影響を与える。薬剤などでリソソームを損傷すると、オートファジーがそれを選択的に除去している可能性があるので検討する。

5. 代表的な研究成果

(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 26 件)

1. 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
2. Tabata K, Matsunaga K, Sakane A, Sasaki T, Noda T, Yoshimori T.* Rubicon and PLEKHM1 Negatively Regulate the Endocytic/Autophagic Pathway via a Novel Rab7-binding Domain. Mol Biol Cell. 21, 4162-4172 (2010) 査読有
3. 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
4. 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. doi:10.1371/journal.ppat.1000670 (2009) 査読有

[学会発表] (計 26 件)

1. Tamotsu Yoshimori, Mechanistic insight into membrane dynamics of mammalian

autophagy. Gordon Research Conference “Autophagy In Stress, Development And Disease” Il Ciocco Hotel and Resort, Lucca, Italy (2010.4.27)

2. Tamotsu Yoshimori, Binding Rubicon to Cross the Rubicon, EMBO Conference on : Autophagy, Cell Biology, Physiology and Pathology, Monte Verità, Ascona, Switzerland (2009.10.19)

[図書] (計 3 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/yoshimori/jp/achievement/010/>