

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02611

研究課題名(和文)次世代測定技術を用いた生体内オートファジー動態解析

研究課題名(英文)Monitoring autophagy dynamics in vivo using innovative tools

研究代表者

小松 雅明 (Komatsu, Masaaki)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90356254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題から、世界初の選択的オートファジー阻害マウスの開発に成功した。本マウスは、オートファジーにおける選択的オートファジーの割合、選択的オートファジー生理的意義、新規オートファジー基質のスクリーニングなどオートファジー研究の強力なツールとなる。分子メカニズムに基づいた強力なNrf2活性化剤KMN003を開発し、in vivo(塗布)においてもその効果を確認した。Nrf2活性化剤は、多発性硬化症や糖尿病性腎症の治療薬となることから、これら病態マウスモデルを用いた薬効検証が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界初の選択的オートファジー阻害マウスの開発に成功した。また、強力なNrf2活性化剤KMN003を開発し、マウス生体内においてもその効果を確認した。オートファジー、Nrf2ともに神経変性疾患やがん等の重篤疾患の発症予防に中心的な役割を持つことが分かっており、本研究により開発されたマウスや低分子化合物が、基礎研究のみならずヒト疾患発症機構の解明や予防機序の解明に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：On the basis of this research project, we have succeeded for the first time in developing selective autophagy inhibitory mice. This genetic modified mouse will be a powerful tool for autophagy research, including the physiological significance of selective autophagy, and the screening of novel autophagy substrates. We have also developed a potent Nrf2 activator, KMN003, based on molecular mechanisms and confirmed its efficacy in vivo. Since Nrf2 activators are potential therapeutic agents for multiple sclerosis and diabetic nephropathy, we expect to verify their efficacy using these pathological mouse models.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：オートファジー 選択的オートファジー Nrf2 LC3 Keap1 オートファジープロソーム 低分子化合物

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

オートファジーは、細胞内の分解オルガネラであるリソソームにおいて細胞内成分を分解する機構である。オートファジーは小胞体ないしはその近傍の構造体から出現した隔離膜が伸長して細胞成分を取り囲んだオートファゴソームが形成される過程と、生じたオートファゴソームがエンドソームないしはリソソームと融合し内容を消化する二つの過程から構成されている。オートファジー研究は、大隅良典博士らの出芽酵母を用いた先駆的な研究、すなわちオートファゴソーム形成に必須な *ATG (AuTophagy)* 遺伝子の発見により飛躍的に進んだ。この発見を契機に、オートファジーの素過程の基本メカニズム (Mizushima, Yoshimori and Ohsumi, *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011) そして水島昇博士や代表者らのグループを中心にオートファジーの基本的な生理作用 (Mizushima and Komatsu, *Cell* 2011) が明らかになった。発見当初、オートファジーは栄養飢餓に応答した自己分解による究極の生存戦略が唯一の働きと考えられてきたが、栄養条件にかかわらず起こっている恒常的オートファジーが遺伝情報の維持機構、分化や環境変化に伴う細胞制御、幹細胞の維持・分化といった生命の根幹に関わる事象に深く関与することが判明した。さらに、代表者らのオートファジーによる p62/SQSTM1 の選択的分解の発見 (Komatsu et al., *Cell* 2007) 以降、一般に非選択的と考えられてきたオートファジーに選択性があり、選択的オートファジーの異常こそがパーキンソン病、感染症やがんの発症や進展に関与することも明らかになりつつある (Stolz, Ernst and Dikic, *Nat Cell Biol* 2014)。即ち、**オートファジーは生命の謎を解くキープレイヤーであると共に高齢化社会における健康を守るための重要な生体監視システムである**ことが判明したのである。

上述の通り、オートファジー研究は、メカニズム・生理機能の解明とともにヒト疾患との関連解明の段階に突入したと言える。事実、欧米を中心にオートファジーを標的にした加齢関連疾患の創薬、治験が開始されている。例えば、オートファジーが異常活性化されている膵管腺癌に対してオートファジー-リソソーム系を標的にした治験が進められている。また、メガファーマにおいては神経変性疾患、生活習慣病、腫瘍の治療薬として、オートファジーの活性化あるいは阻害剤のスクリーニングが盛んに行われている。さらに、コア *ATG* 遺伝子やその周辺遺伝子に変異を持つオートファジー病も同定された。しかし、生体内でオートファジー活性を計測できるプローブやセンサーが確立されておらず、**ライフコース全体に渡ってあるいは疾患発症の過程で“いつ”、“どの臓器・細胞”で“どの程度”のオートファジーが不活化・活性化するのが特定できていなかった。**

2. 研究の目的

20年以上に渡りオートファジー研究を続けてきた代表者と、創薬化学のエキスパートである分担者が共同研究を幅広く展開し、これまで存在しなかった革新的な**生体内オートファジー測定系(モニターマウスと活性センサー)を開発**し、それらを利用し**ライフコース全般あるいは疾患発症過程におけるオートファジーの動態を *in vivo* で明らかにする**ことを目的とした。

3. 研究の方法

オートファジープローブ発現マウスの作製・解析

HyD-LIR(TP)は、LC3-interacting region (LIR)を介してオートファゴソーム膜に局在する LC3 と結合し、最終的にリソソームへ運ばれて分解される人工プローブである (Lee YK et al., *EMBO J* 2017)。この人工プローブと蛍光タンパク質 Venus あるいは蛍光タンパク質 Luciferase を融合させた HyD-LIR(TP)-Venus あるいは HyD-LIR(TP)-Luciferase が Cre リコンビナーゼ依存的に発現するノックインマウスを作製する。人工プローブの蛍光あるいは蛍光をトレースすることで、オートファジー活性を非侵襲的に *in vivo* で評価できる。このノックインマウスを用いて次のことを検証する。

- (1) HyD-LIR-Venus KI マウスから胎児線維芽細胞や肝実質細胞を単離し、オートファジーをモニターできるか否かを生化学、細胞生物学的手法により検証する。
- (2) HyD-LIR-Venus KI マウスがオートファジー活性の測定に利用可能であれば、ライフコース全般に渡ってオートファジー活性を検証し、オートファジーがどの時期に、どの組織・細胞で、どの程度減弱するのかを調べる。
- (3) 高血糖 / 糖尿病モデル、高コレステロール血症 / 動脈硬化モデル、非アルコール性脂肪性肝炎モデル、老化促進モデルにおけるオートファジー活性を調べ、栄養状態や老化シグナル活性化といった環境条件がオートファジーに与える影響を検証する。

オートファジー活性センサーの開発

東京大学創薬機構が有する約 155,000 の低分子化合物のスクリーニングからオートファジー選択的基質 Keap1 に特異的に結合する化合物 K67 を同定した (Saito et al., *Nat Commun* 2016, Yasuda et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2016, 2017)。この化合物とその誘導体を利用してオートファジー活性センサーを開発する。具体的には以下の作業を進める。

- (1) K67 あるいはその誘導体にフルオレセインなどの蛍光色素を導入した蛍光標識 Keap1 結合化合物を複数デザインし合成する。

- (2) 合成した蛍光標識化合物の Keap1 結合活性を評価する。
- (3) 合成した蛍光標識化合物の水溶性、細胞膜透過性、生体内安定性を試験管内で評価し、細胞に効率的に取り込まれ持続的に細胞内に存在できる化合物を選択する。
- (4) 合成した蛍光標識化合物をマウスに投与し、薬物動態に優れ、生体評価にも使用できる化合物の選択を行う。必要に応じて(1)～(4)の過程を繰り返し蛍光標識化合物の最適化を行う。

4. 研究成果

多くのオートファジー選択的分解基質は LIR を有している。LIR を介した LC3 との相互作用がオートファジーの選択性を担保する。この LIR を改良した HyD-LIR(TP)はオートファゴソームに局在し、リソソームにおいて分解される。本研究では、HyD-LIR(TP)に蛍光タンパク質を融合させた HyD-LIR(TP)-Venus を Cre リコンビナーゼ依存的に過剰発現するマウス(HyD-LIR(TP)-Venus ノックインマウス)を作製、解析した。予想外に、細胞、あるいは個体において HyD-LIR(TP)-Venus を過剰発現させることで、オートファゴソーム形成には影響を与えず、選択的オートファジーのみ阻害できることが明らかとなった。HyD-LIR(TP)-Venus ノックインマウスは、**世界初の選択的オートファジー阻害マウス**であり、総オートファジーにおける選択的オートファジーの割合、選択的オートファジー生理的意義、新規オートファジー基質のスクリーニングなど**オートファジー研究の強力なツール**となると考えられる(文献1)。

p62 は転写因子 Nrf2 のユビキチンリガーゼアダプタータンパク質である Keap1 と結合する。この p62 - Keap1 複合体はオートファジーにより分解されることから、Keap1 の細胞内存在量はオートファジーの活性と逆相関する。本研究では、開発した Keap1 に特異的に結合する低分子化合物 K67 およびその誘導体がオートファジー活性センサーとして機能するか否かを検証した。その結果、K67 誘導体 KMN003 は細胞内においても Keap1 と強固に結合、p62 のみならず Nrf2 との相互作用も阻害し、**強力な Nrf2 活性化剤となる**ことが判明した(文献2)。さらに、KMN003 の薬効を *in vivo* (塗布)にて検証し、マウス個体でも Nrf2 活性化効果がある(野生型では Nrf2 標的遺伝子の誘導が確認される一方、皮膚特異的 Nrf2 ノックアウトでは確認されない)ことを確かめた。Nrf2 活性化剤は、多発性硬化症や糖尿病性腎症の治療薬となることから、溶解性など低分子化合物の改良とともに、多発性硬化症や糖尿病性腎症マウスモデルを用いた薬効検証が期待される。

<文献>

1. Kageyama S, Gudmundsson SR, Sou YS, Ichimura Y, Tamura N, Kazuno S, Ueno T, Miura Y, Noshiro D, Abe M, Mizushima T, Miura N, Okuda S, Motohashi H, Lee JA, Sakimura K, Ohe T, Noda NN, Waguri S, Eskelinen EL, Komatsu M. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. *Nat Commun.* 2021 Jan 4;12(1):16. doi: 10.1038/s41467-020-20185-1. PMID: 33397898; PMCID: PMC7782522.
2. Yasuda D, Ohe T, Takahashi K, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Ichimura Y, Komatsu M, Yamamoto M, Nagano T, Mashino T. Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line. *Free Radic Res.* 2020 Dec;54(11-12):859-871. doi: 10.1080/10715762.2020.1732955. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32075457.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Eskelinen Eeva-Liisa, Kageyama Shun, Komatsu Masaaki	4. 巻 8
2. 論文標題 p62/SQSTM1 droplets initiate autophagosome biogenesis and oxidative stress control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular & Cellular Oncology	6. 最初と最後の頁 1890990 ~ 1890990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23723556.2021.1890990	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 該当する
1. 著者名 Nomura Naho, Ito Chiaki, Ooshio Takako, Tadokoro Yuko, Kohno Susumu, Ueno Masaya, Kobayashi Masahiko, Kasahara Atsuko, Takase Yusuke, Kurayoshi Kenta, Si Sha, Takahashi Chiaki, Komatsu Masaaki, Yanagawa Toru, Hirao Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Essential role of autophagy in protecting neonatal haematopoietic stem cells from oxidative stress in a p62-independent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81076-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 Kageyama Shun, Gudmundsson Sigurdur Runar, Sou Yu-Shin, ..., Eskelinen Eeva-Liisa, Komatsu Masaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20185-1	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 該当する
1. 著者名 Nakamura Shuhei, Shigeyama Saki, Minami Satoshi, ..., Yoshimori Tamotsu	4. 巻 22
2. 論文標題 LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-00583-9	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 該当する

1. 著者名 Aragonos Gemma, Dasuri Kalavathi, Olukorede Opeoluwa, ..., Taylor Allen	4. 巻 19
2. 論文標題 Autophagic receptor p62 protects against glycation derived toxicity and enhances viability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13257	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 該当する

1. 著者名 Ueno Takashi, Komatsu Masaaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Monitoring Autophagy Flux and Activity: Principles and Applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 2000122 ~ 2000122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202000122	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 Yasuda Daisuke, Ohe Tomoyuki, Takahashi Kyoko, Imamura Riyo, Kojima Hirotatsu, Okabe Takayoshi, Ichimura Yoshinobu, Komatsu Masaaki, Yamamoto Masayuki, Nagano Tetsuo, Mashino Tadahiko	4. 巻 54
2. 論文標題 Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 859 ~ 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1732955	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 一村義信、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 ユビキチン介在性選択的オートファジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 771-781
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 一村義信、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 オートファジーとがん	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 893-898
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 杉浦悠毅、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 飢餓代謝におけるオートファジーの役割の解明へむけて メタボローム解析によるアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 951-957
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 Cabrera-Serrano Macarena, Coote David Joseph, Azmanov Dimitar, Goullee Hayley, Andersen Erik, McLean Catriona, Davis Mark, Ishimura Ryosuke, Stark Zornitza, Vallat Jean-Michel, Komatsu Masaaki, Kornberg Andrew, Ryan Monique, Laing Nigel G, Ravenscroft Gina	4. 巻 -
2. 論文標題 A homozygous UBA5 pathogenic variant causes a fatal congenital neuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	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) 10.1136/jmedgenet-2019-106496	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 Sanchez-Martin Pablo, Komatsu Masaaki	4. 巻 219
2. 論文標題 Heparan sulfate and clusterin: Cleaning squad for extracellular protein degradation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell 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) 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 Sanchez-Martin Pablo, Sou Yu shin, Kageyama Shun, Koike Masato, Waguri Satoshi, Komatsu Masaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 NBR1 mediated p62 liquid droplets enhance the Keap1 Nrf2 system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	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) 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 Takahashi Shun-saku, Sou Yu-Shin, Saito Tetsuya, Kuma Akiko, Yabe Takayuki, Sugiura Yuki, Lee Hyeon-Cheol, Suematsu Makoto, Yokomizo Takehiko, Koike Masato, Terai Shuji, Mizushima Noboru, Waguri Satoshi, Komatsu Masaaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Loss of autophagy impairs physiological steatosis by accumulation of NCoR1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	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) 10.26508/lisa.201900513	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 Tamura Naoki, Kageyama Shun, Komatsu Masaaki, Waguri Satoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Hyperosmotic Stress Induces Unconventional Autophagy Independent of the Ulk1 Complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular 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) 10.1128/MCB.00024-19	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 Sanchez-Martin Pablo, Komatsu Masaaki	4. 巻 432
2. 論文標題 Physiological Stress Response by Selective Autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 62
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 Horigome Yoji, Ida-Yonemochi Hiroko, Waguri Satoshi, Shibata Shunichi, Endo Naoto, Komatsu Masaaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Loss of autophagy in chondrocytes causes severe growth retardation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 501 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1628541	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 一村義信、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 ユビキチン介在性選択的オートファジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 777-783
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 一村義信、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 オートファジーとがん	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 893-898
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 杉浦悠毅、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 飢餓代謝におけるオートファジーの役割の解明へむけてーメタボローム解析によるアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 951-957
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 蔭山俊	4. 巻 72
2. 論文標題 オートファジーと酸化ストレス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 21-28
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 小松 雅明	4. 巻 91
2. 論文標題 拡大する選択的オートファジーによる細胞制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 595 ~ 601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910595	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 Huber Jessica, Obata Miki, Gruber Jens, Akutsu Masato, Lohr Frank, Rogova Natalia, G?ntert Peter, Dikic Ivan, Kirkin Vladimir, Komatsu Masaaki, D?tsch Volker, Rogov Vladimir V.	4. 巻 -
2. 論文標題 An atypical LIR motif within UBA5 (ubiquitin like modifier activating enzyme 5) interacts with GABARAP proteins and mediates membrane localization of UBA5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1606637	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 Saito Tetsuya, Kuma Akiko, Sugiura Yuki, Ichimura Yoshinobu, Obata Miki, Kitamura Hiroshi, Okuda Shujiro, Lee Hyeon-Cheol, Ikeda Kazutaka, Kanegae Yumi, Saito Izumu, Auwerx Johan, Motohashi Hozumi, Suematsu Makoto, Soga Tomoyoshi, Yokomizo Takehiko, Waguri Satoshi, Mizushima Noboru, Komatsu Masaaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-019-08829-3	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 該当する

1. 著者名 Ueno Takashi、Komatsu Masaaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Measuring Nonselective and Selective Autophagy in the Liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 535 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8873-0_34	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 Sanchez Martin Pablo、Saito Tetsuya、Komatsu Masaaki	4. 巻 -
2. 論文標題 p62/SQSTM 'Jack of all trades' in health and cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	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) 10.1111/febs.14712	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 Sanchez Martin Pablo、Komatsu Masaaki	4. 巻 131
2. 論文標題 p62/SQSTM1 steering the cell through health and disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 222836 ~ 222836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.222836	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 Prabakaran Thaneas、Bodda Chiranjeevi、Krapp Christian、...、Paludan Soren R	4. 巻 37
2. 論文標題 Attenuation of c GAS STING signaling is mediated by a p62/ SQSTM 1 dependent autophagy pathway activated by TBK1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e97858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201797858	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20件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Autophagy and the Ufm1-system
3. 学会等名 Autophagy India Network webinar lecture series 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 ER-phagy Mediated by the Ufm1-System
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-liquid droplets through autophagy
3. 学会等名 International Conference on Autophagy and Lysosomes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的マクロオートファジー：分子から生理機能まで
3. 学会等名 Science Pioneers Consortium 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-bodies through autophagy
3. 学会等名 Seoul National University Bioscience Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的マクロオートファジー：分子から生理機能まで
3. 学会等名 第4回抗酸菌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-bodies through autophagy
3. 学会等名 9th International Symposium on Autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-liquid droplets through autophagy
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 オートファジー、選択性が生む細胞制御機構
3. 学会等名 第19回お茶の水眼アレルギー研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 オートファジーと癌：両刃の剣
3. 学会等名 第31回文京脳腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的マクロオートファジー：分子から生理機能まで
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective autophagy regulates lipid-oxidation through NCoR1-PPAR γ -axis
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia meeting on Ubiquitin Family, Autophagy & Disease（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective Autophagy Regulates Lipid Metabolism
3. 学会等名 Keystone Symposia, Selective Autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 オートファジーの生理機能
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective Autophagy Regulates Lipid-oxidation
3. 学会等名 24th IUBMB-15th FAOBMB Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジー：創薬ターゲットとなるか？
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 オートファジーシステムの作動原理と多様性
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 がんとオートファジー
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 小松雅明
2. 発表標題 オートファジー欠損マウスの解析から何がわかったか？
3. 学会等名 2019年日本毒性病理学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Autophagy regulates lipid metabolism (Bioenergetics and NAFLD)
3. 学会等名 Asia Pacific Association for Study of Liver (APASL) meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学医学部生理学第二講座
https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kikan_saibou/
日本学術振興会 日中韓フォーサイト事業 オートファジー、代謝と神経変性疾患
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/bc1/A3/index.html>
文部科学省 新学術領域研究 マルチモードオートファジー 多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解
http://proteolysis.jp/multimode_autophagy/
順天堂大学医学部生理学第二講座
https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kikan_saibou/
日本学術振興会 日中韓フォーサイト事業 オートファジー、代謝と神経変性疾患
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/bc1/A3/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
研究分担者	大江 知之 (Ohe Tomoyuki) (30624283)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・准教授 (32612)	

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
---------	---------