

**平成28年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書**  
**〔追跡評価用〕**

平成28年4月21日現在

<b>研究代表者 氏名</b>	大隅 良典	<b>所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)</b>	東京工業大学・フロンティア研究機 構・特任教授
<b>研究課題名</b>	オートファジー分子機構とその多様性の解明		
<b>課題番号</b>	19002015		
<b>研究組織 (研究期間終了時)</b>	研究代表者 大隅 良典（東京工業大学・フロンティア研究機構・特任教授）		

**【補助金交付額】**

年度	直接経費
平成19年度	97,700 千円
平成20年度	100,100 千円
平成21年度	86,400 千円
平成22年度	89,500 千円
総計	373,700 千円

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

代表者は酵母の飢餓細胞の光学顕微鏡観察によって、細胞質成分が液胞に膜に包まれて輸送され、分解されることを見だし、その過程がそれまでに動物細胞で知られていたオートファジーと同様な膜現象からなることを電子顕微鏡解析によって明らかにした。次いでオートファジーに酵母の系の利点を生かして初めて遺伝学的手法を導入し、オートファジー不能変異株を初めて分離することに成功した。オートファジーの最も重要な過程は細胞質成分を膜嚢で囲い込み二重膜構造、オートファゴソームを形成する。得られたオートファジー不能となる変異は全てその過程に必須であることが明らかになった。これら *ATG* 遺伝子の同定は従来の電子顕微鏡観察に完全に依存していたオートファジー研究を一新する結果となった。

本研究代表者は平成 15 年から平成 27 年まで、3 つの特別推進研究の支援を得て研究を進めてきた。本研究課題は 13 年に亘る特別推進研究の第 2 期に当たる。従って、本研究課題は特別推進研究「オートファジーを支える膜動態の解析に基づく細胞内膜形成機構の解明」を継承する課題として前年度申請が認められ、5 年間の研究として提案されたが、再度平成 22 年に前年度申請が認められたため、4 年間で終了した。

その間に得られた重要な成果に基づき、第 3 期の特別推進研究「オートファジーの分子機構の解明と細胞生理学への統合」に受け継がれ、さらにオートファジーの分解機構の解明が進んだ。

研究期間中に解明されたオートファジー誘導の初期過程を担う Atg1 キナーゼ複合体の形成因子が見出され、4 年間の主な成果は以下のように要約される。

1. オートファジーに必須な 18 個の Atg タンパク質が 6 つの機能単位からなり、オートファゴソーム形成の誘導による PAS 形成の階層性が各単位の PAS への経時的なリクルートの順序性を表していることが明らかになった。
  2. オートファゴソーム形成に必須なユビキチン様タンパク質 Atg8 は最終的に膜リン脂質の 1 つであるホスファチジルエタノールアミンとアミド結合を形成する。その形成の制御におけるもう一つの結合反応系産物 Atg12-Atg5 のかわりを解析し、PE 化が促進する機構の解明が進んだ。
  3. 研究期間中に同定された Atg29, Atg31 の機能解析を進み Atg17 と 3 者複合体を形成し、オートファゴソーム形成の初期過程に働くことを明らかにした。オートファジーの開始における Tor1 による Atg13 の高度のリン酸化部位を同定し、Atg1 と Atg17 との結合がリン酸化によって制御されていることを明らかにした。
  4. 高等植物におけるオートファジーのよるペルオキシソームの分解の機構と生理的意義が明らかになった。シロイヌナズナのオートファジー不能変異株の解析を進め、NPR1 がサリチル酸シグナル経路により、その細胞死を制御していることを明らかにした。
  5. Atg タンパク質の発現、精製、および結晶化を進め、タンパク質及びそれらの複合体を含めた多数の三次元構造の決定に成功した。
  6. 選択的オートファジーの分子機構に関して、引き続き解明が進み、新たなリセプターの同定、そのタンパク質キナーゼによる制御機構の解明に繋がった
- 以上の様に初めて Atg タンパク質の機能単位のネットワークが明らかになり、それぞれの機能単位の構造と機能の理解が飛躍的に進んだ。

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

1. Nakatogawa, H., Ishii, J., Asai, E., and Ohsumi, Y. Atg4 recycles inappropriately lipidated Atg8 to promote autophagosome biogenesis. *Autophagy*, 8, 177-186 (2012)
2. Kondo-Okamoto, N., Noda, N. N., Suzuki, S. W., Nakatogawa, H., Takahashi, I., Matsunami, M., Hashimoto, A., Inagaki, F., Ohsumi, Y., and Okamoto, K. Autophagy-related protein 32 as autophagic degron and directly initiates mitophagy. *J. Biol. Chem.*, 287, 10631-10638 (2012)
3. Noda, N. N., Kobayashi, T., Adachi, W., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. Structure of the novel C-terminal domain of vacuolar protein sorting 30/autophagy-related protein 6 and its specific role in autophagy. *J. Biol. Chem.*, 287, 16256-16266 (2012)
4. Yamaguchi, M., Noda, N. N., Yamamoto, H., Shima, T., Kumeta, H., Kobasigawa, Y., Akada, R., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. Structural insights into Atg10-mediated formation of the autophagy-essential Atg12-Atg5 conjugate. *Structure*, 20, 1244-1254 (2012)
5. Kobayashi, T., Suzuki, K. and Ohsumi, Y. Autophagosome formation can be achieved in the absence of Atg18 by expressing engineered PAS-targeted Atg2. *FEBS Lett.*, 586, 2473-2478 (2012)
6. Yamamoto, H., Kakuta, S., Watanabe, T.M., Kitamura, A., Sekito, T., Kondo-Kakura, C., Ichikawa, R., Kinjo, M. and Ohsumi, Y. Atg9 vesicles are an important membrane source during early steps of autophagosome formation. *J. Cell Biol.*, 198, 219-233. (2012)
7. Nakatogawa, H., Ohbayashi, S., Sakoh-Nakatogawa, M., Kakuta, S., Suzuki, S. W., Kirisako, H., Kondo-Kakuta, C., Noda, N. N., Yamamoto, H., and Ohsumi, Y. The autophagy-related protein kinase Atg1 interacts with the ubiquitin-like protein Atg8 via the Atg8 family interacting motif to facilitate autophagosome formation. *J. Biol. Chem.*, 287, 28503-28507 (2012)
8. Watanabe, Y., Kobayashi, T., Yamamoto, H., Hoshida, H., Akada, R., Inagaki, F., Ohsumi, Y., and Noda, N. N. Structure-based analyses reveal distinct binding sites for Atg2 and phosphoinositides in Atg18. *J. Biol. Chem.*, 287, 31681-31690 (2012)
9. Kakuta, S., Yamamoto, H., Negishi, L., Kondo-Kakuta, C., Hayashi, N., and Ohsumi, Y. Atg9 vesicles recruit vesicle-tethering proteins, Trs85 and Ypt1, to the autophagosome formation site. *J. Biol. Chem.*, 287, 44261-44269 (2012)
10. Yamaguchi, M., Matoba, K., Sawada, R., Fujioka, Y., Nakatogawa, H., Yamamoto, H., Kobasigawa, Y., Hoshida, H., Akada, R., Ohsumi, Y., Noda, N. N., and Inagaki, F. Noncanonical recognition and UBL loading of distinct E2s by autophagy-essential Atg7. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, doi: 10.1038/nsmb. 2451 (2012)
11. Noda, N. N., Fujioka, Y., Hanada, T., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. Structure of the Atg12-Atg5 conjugate reveals a platform for stimulating Atg8-PE conjugation. *EMBO rep.*, 14, 206-211 (2013)
12. Sakoh-Nakatogawa, M., Matoba, K., Asai, E., Kirisako, H., Ishii, J., Noda, N. N., Inagaki, F., Nakatogawa, H., and Ohsumi, Y. Atg12-Atg5 conjugate enhances E2 activity of Atg3 by rearranging its catalytic site. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 20, 433-439 (2013)
13. Suzuki, K., Akioka, M., Kondo-Kakuta, C., Yamamoto, H., and Ohsumi, Y. Fine mapping of autophagy-related proteins during autophagosome formation in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Cell Sci.*, 1, 2534-44 (2013)
14. Tsuganezawa, K., Shinohara, Y., Ogawa, N., Tsuboi, S., Okada, N., Mori, M., Yokoyama, S., Noda, N.N., Inagaki, F., Ohsumi, Y., and Tanaka, A. Two-Colored Fluorescence Correlation Spectroscopy Screening for LC3-P62 Interaction Inhibitors. *J. Biomol. Screen.*, 18, 1103-1109 (2013)
15. Araki, Y., Ku WC., Akioka, M., May, A.I., Hayashi, Y., Arisaka, F., Ishihama, Y. and Ohsumi, Y. Atg38 is required for autophagy-specific phosphatidylinositol 3-kinase complex integrity. *J. Cell Biol.*, 203, 299-313 (2013)
16. Shibata, M., Oikawa, K., Yoshimoto, K., Kondo, M., Mano, S., Yamada, K., Hayashi, M., Sakamoto, W., Ohsumi, Y., and Nishimura M. Highly oxidized peroxisomes are selectively degraded via autophagy in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 25, 4967-4983 (2013)
17. Yoshimoto, K., Shibata, M., Kondo, M., Oikawa, K., Sato, M., Toyooka, K., Shirasu, K., Nishimura M., and Ohsumi, Y. Organ-specific quality control of plant peroxisomes is mediated by autophagy. *J. Cell Sci.*, 127, 1161-1168 (2014)
18. Cheng, J., Fujita, A., Yamamoto, H., Tatematsu, T., Kakuta, S., Obara, K., Ohsumi, Y., and Fujimoto T. Yeast and mammalian autophagosomes exhibit distinct phosphatidylinositol 3-phosphate asymmetries. *Nat. Commun.*, 5, 3207 (2014)
19. Suzuki, K., Nakamura, S., Morimoto, M., Fujii, K., Noda, N.N., Inagaki, F., and Ohsumi, Y. Proteomic profiling of autophagosome cargo in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*, 9, e91651(2014)
20. Fujioka, Y., Suzuki, S.W., Yamamoto, H., Kondo-Kakuta, C., Kimura, Y., Hirano, H., Akada, R., Inagaki, F.

- Ohsumi, Y., Noda, N.N. Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex. *Nat Struct. Mol. Biol.* 21, 513-21 (2014)
21. Tanaka, C., Tan, LJ, Mochida, K., Kirisako, H., Koizumi, M., Asai, E., Sakoh-Nakatogawa, M., Ohsumi, Y., and Nakatogawa, H. Hrr25 triggers selective autophagy-related pathways by phosphorylating receptor proteins. *J Cell Biol.*, 207, 91-105 (2014)
  22. Mochida, K., Ohsumi, Y., and Nakatogawa, H. Hrr25 phosphorylates the autophagic receptor Atg34 to promote vacuolar transport of  $\alpha$ -mannosidase under nitrogen starvation conditions. *FEBS Lett.*, 588, 3862-3869 (2014)
  23. Huang, H., Kawamata, T., Horie, T., Tsugawa, H., Nakayama, Y., Ohsumi, Y., and Fukusaki, E. Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast. *EMBO J.*, 34, 154-168 (2015)
  24. Sakoh-Nakatogawa, M., Kirisako, H., Nakatogawa, H., and Ohsumi, Y. Localization of Atg3 to autophagy-related membranes and its enhancement by the Atg8-family interacting motif to promote expansion of the membranes. *FEBS Lett.*, 589, Issue 6, 744-749 (2015)
  25. Suzuki, S. W., Yamamoto, H., Oikawa, Y., Kondo-Kakuta, C., Kimura, Y., Hirano, H., and Ohsumi, Y. Atg13 HORMA domain recruits Atg9 vesicles during autophagosome formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, doi:10.1073/1421092112 (2015)
  26. Keisuke Mochida, Yu Oikawa, Yayoi Kimura, Hiromi Kirisako, Hisashi Hirano, Yoshinori Ohsumi & Hitoshi Nakatogawa. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus. *Nature*, doi:10.1038/nature14506 (2015)
  27. Fei-Fei Yu. Imamura Y. Ueno M. Suzuki SW. Ohsumi Y. Yukawa M. Tsuchiya E. The yeast chromatin remodeler Rsc1-RSC complex is required for transcriptional activation of autophagy-related genes and inhibition of the TORC1 pathway in response to nitrogen starvation. *BBRC.*, 07.114 (2015)
  28. Murakawa T, Yamaguchi O, Hashimoto A, Hikoso S, Takeda T, Oka T, Yasui , Ueda H, Akazawa Y, Nakayama H, Taneike M, Misaka T, Omiya S, Ajay Shah, Yamamoto A, Nishida K, Ohsumi Y, Okamoto K, Sakata Y, Otsu K. Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondria fragmentation. *Nat. Commun.*, 6, 7527 (2015)
  29. The yeast chromatin remodeler Rsc1-RSC complex is required for transcriptional activation of autophagy-related genes and inhibition of the TORC1 pathway in response to nitrogen starvation. Fei-Fei Yu. Imamura Y. Ueno M. Suzuki SW. Ohsumi Y. Yukawa M. Tsuchiya E. *BBRC.*, 2015.07.114 (2015)
  30. Sakakibara K. Eiyama A. Suzuki SW. Sakoh - Nakatogawa M. Okumura N. Tani M. Hashimoto A. Nagumo S. Kondo - Okamoto N. Kondo - Kakuta C. Asai E. Kirisako H. Nakatogawa H. Kuge O. Takao T. Ohsumi Y. Okamoto K. Phospholipid methylation controls Atg32 - mediated mitophagy and Atg8 recycling. *EMBO J.*, DOI 10.15252/embj.201591440.(2015)
  31. Yamamoto H, Shima T, Yamaguchi M, Mochizuki Y, Hoshida H, Kakuta S, Kondo-Kakuta C, Noda NN, Inagaki F, Itoh T, Akada R, Ohsumi Y. The Thermotolerant Yeast *Kluyveromyces marxianus* Is a Useful Organism for Structural and Biochemical Studies of Autophagy. *J. Biol. Chem.*, 10.1074/jbc.M115.684233 (2015)

#### 主な国際会議発表

- 2012. 7.31-8.3 63rd FUJIHARA SEMINAR, A new horizon of retroposon research, Autophagy regulates insertional mutagenesis by the Ty1 retrotransposon in *Saccharomyces cerevisiae*, Kyoto JAPAN
- 2012. 9.19-9.22 Biomembrane Days - Molecular Dissection of Autophagosome Formation in Yeast, Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam-Golm
- 2012. 10.28-11.1 The 6th ISA Present Stage of Studies of Atg Proteins in Yeast Okinawa, JAPAN
- 2012. 11.11 Kyoto Symposium, Workshop Kyoto JAPAN 酵母が開いたオートファジーの世界
- 2012. 12.13-12.16 The Third Xiamen Winter Symposium - Metabolic Regulations and Diseases, Xiamen University, Xiamen China.
- 2013. 3.11-3.16 Kyoto Symposium, San Diego USA, Lessons from Yeast - Cellular Recycle System
- 2013. 3.17-3.23 Hunter Meeting, Australia, Dynamics and diversity in autophagy mechanisms, Australia
- 2013. 5.5-5.7 EMBO Meeting, Autophagy: Molecular mechanism, physiology and pathology, Dissection of Early Stage of Autophagosome Formation in Yeast, Hurtigruten MS Trollfjord, Norway
- 2013. 9.14-9.18 HUPO 12th Annual World Congress: The Evaluation of Technology in Proteomics, Molecular Dissection of Autophagy Intracellular Recycling System, Pacifico Yokohama, Japan
- 2013. 10.14-10.18 The 3rd CHINA-JAPAN Symposium on Autophagy,
- 2014. 3.16-3.21 GRC (Gordon Research Conference), Plenary lecture , Cioccico, Italy

- 2014. 4.26-4.30 ASBMB Annual Meeting, Unique Two Conjugation Systems Required for Autophagy, San Diego, USA, Unique two conjugation Systems Required for Autophagy
- 2014. 5.23-5.27 EMBO Meeting “ Cellular signaling and cancer therapy” Keynote lecture, Croatia, Molecular Dissection of Autophagy- Intracellular Recycling System-
- 2014. 5.30-5.31 KSU International Symposium:Cutting Edge of Life Sciences, -Molecular Dissection of Autophagy Intracellular Recycling System, Kyoto
- 2014. 6.16-6.20 CSHA, Molecular Machinery for Autophagosome Formation in Yeast, China
- 2014. 8.8-8.9 日本病態プロテアーゼ学会 (JSPP) 学術会議、千里ライフサイエンスセンター、酵母のオートファジー研究から見えてきた今後の課題
- 2014. 9.4-9.5 The 12th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, Molecular Mechanism and Physiological Roles of Autophagy, Sapporo, Japan
- 2014. 9.16-9.18 Uppsala University - Tokyo Tech Joint Symposium ‘Breakthroughs in Science & Technology for the 21st century’ in cooperation with JSPS-Stockholm Uppsala University Angstrom Laboratory, “Looking Back on 26 Years of Autophagy Research”
- 2014. 10.9-10.10 2nd International Picobiology Institute Symposium, Lessons from yeast : Looking back of 26 years of studies on autophagy, Center for Advanced Science and Technology (CAST), Hyogo, Japan
- 2014. 10.29-10.31 EMBO annual member meeting, Lessons from yeast - 25 years of autophagy studies - Heidelberg, Germany
- 2014. 12.6-12.10 ASCB, Molecular Dissection of autophagy in Yeast, Philadelphia USA
- 2014. 12.19-12.21 16th Northeastern Asian Symposium, Yeast as a model organism in autophagy research, Busan, Korea
- 2015. 3.19-3.23 7th. ISA, Looking back on my 27 years of autophagy research, Yellow mountain, China
- 2015. 5.27-5.28 "Molecular dissection of autophagy - cellular recycling system" Cell Biology Symposium “Frontiers in Cell Biology” , Edmonton, Canada
- 2015. 8.23-8.27 ISN2015 - Molecular Dissection of Autophagy - Intracellular Recycling System - Australia, Cairns
- 2015. 9.6-9.12 ICYGMB, - Molecular Dissection of Autophagy - Intracellular Recycling System -, Verona, Italy
- 2015. 10.26-10.29 Gairdner International Award Symposium, Vancouver, Guelph, and Toronto, Canada  
 LifeSciences BC & Genome BC—Looking back on my 27 years of autophagy studies  
 High School Lecture : Child and Family Research Institute (grade 10-12 students)  
 - Autophagy : Intracellular Recycling System  
 UBC Symposium (University of British Columbia, trainees and faculty members)  
 - Autophagy : Intracellular Recycling System  
 the University of Guelph—Lessons from yeast - Molecular machinery of autophagy  
 the University of Toronto—Lessons from yeast - Molecular machinery of autophagy
- 2015. 11.17-11.19 the 14th Biophysical Society of China, Kunming, China  
 “Looking Back on 27 Years of Autophagy Research”

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

## (3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

## 【特別推進研究 23000015 交付額】

年度	直接経費
平成 23 年度	95,600 千円
平成 24 年度	98,700 千円
平成 25 年度	85,300 千円
平成 26 年度	82,400 千円
平成 27 年度	64,900 千円
総 計	426,900 千円

## (4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

代表者は既に酵母のオートファジー研究を開始してから 27 年が経過した。その間一貫して我々の研究室は膜形成を中心とした分子機構の解明を国際的にも先導してきた。しかしまだ全容解明にはさらなる解析が必要である。それは第 3 期の特別推進研究に引き継がれさらに新しい知見を得ることができた(成果の項参照)。しかしまだ基本的な問題も沢山残されている。高等動物系のオートファジー研究の展開は目覚ましいが、酵母の系でのみ可能な精緻な解析の必要性は決して低下しているわけではない。研究室の出身者が全国の大学に新しい研究拠点を形成しつつあり、より多面的な展開を期待したい。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

酵母におけるオートファジーの分子機構に関しては、国際的にも我々のグループが先導的な役割を担い、また全面的な展開をしており、部分的な反応系に関しては、オランダ、ドイツ、アメリカの研究グループの研究に重要な示唆を与えた。

この間の酵母のPAS形成の情報は、動物細胞におけるAtgタンパク質のオートファゴソーム形成時の振る舞いを解析する上で、大きな役割を演じた。動物系との相違点が明確になることもまた、分子機構を考える上で重要なヒントとなる。

この間に進めた酵母を中心としたAtgタンパク質の構造解析は、その後世界的に多くの参入者を得て今日の構造基盤を進めるきっかけを与えた。

選択的オートファジー、特にミトコンドリアなどのオルガネラの分解はオートファジー研究の一つの大きな潮流となっているが、Atg32はその先鞭をつけた研究である。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況(続き)

(2) 論文引用状況(上位10報程度を記述してください)

## 【研究期間中に発表した論文】

No	論文名・著者名・発行年・ページ数等	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Nakatogawa, H., Suzuki, K., Kamada, Y., and Ohsumi, Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast <i>Nat. Rev. Mol. Cell Biol.</i> , 10, pp.458-467 (2009)	オートファジーの分子機構の解明において先導的な役割を担ってきた酵母の ATG 系を、初期から遺伝学、分子生物学、細胞生物学的解析の到達点を概説した。	547
2	Mizushima, N., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. <i>Annu. Rev. Cell Dev. Biol.</i> , 27, pp.107-132 (2011)	近年のオートファジー研究の急激な展開の契機となったオートファジーに必須の ATG タンパク質の酵母及び高等動物に至る機能解析を概説した。	526
3	Nakatogawa, H., Ichimura, Y., and Ohsumi, Y. Atg8, a ubiquitin-like protein required for autophagosome formation, mediates membrane tethering and hemifusion. <i>Cell</i> , 130, 165-178 (2007)	Atg8 はユビキチン様タンパク質で、E1 (Atg7)、E2 (Atg3) を経て、最終的に膜リン脂質ホスファチジルエタノールアミンの頭部とアミド結合を形成するユニークな分子である。そのオートファゴソーム形成における役割は明確でなかった。Atg8-PE が in vitro で膜の tethering と fusion 活性を有することを明らかにし、それらの活性に必要な Atg8 中の残基の変異は in vivo においてもオートファジーに欠損を生じることを示した。	423
4	Hanada, T., Noda, N. N., Satomi, Y., Ichimura, Y., Fujioka, Y., Takao, T., Inagaki, F., and Ohsumi, Y. The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy. <i>J. Biol. Chem.</i> , 37298-37302 (2007)	オートファジーに必須なユビキチン様タンパク質結合体 Atg12-Atg5 /Atg16 の機能解析を進め、In vitro 系で精製した Atg12-Atg5 が、もう一つのユビキチン様結合反応である Atg8 の脂質化反応の E2 酵素 Atg3 の活性を促進することを示した。	380
5	Okamoto, K., Kondo-Okamoto, N., and Ohsumi, Y. Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy. <i>Dev. Cell</i> , 17, 87-97 (2009)	オートファジーによるミトコンドリアの選択的分解に関わる因子を網羅的に解析し、その過程に必須なミトコンドリア上の因子を同定し、Atg32 と命名した。Atg32 はアダプター Atg1、Atg8 と相互作用する新規のリセプターとして機能する。	305
6	Suzuki, K., Kubota, Y., Sekito, T., and Ohsumi, Y. Hierarchy of Atg proteins in pre-autophagosomal structure organization. <i>Genes Cells</i> , 12, 209-218 (2007).	PAS 形成における全 Atg タンパク質の関係を、個々の Atg タンパク質の欠損が他の Atg タンパク質の PAS 局在に如何なる影響を与えるかを網羅的に解析し、6つの機能単位が PAS 形成において、Atg17 最上流因子とする階層性を有することを明らかにした	293
7	Suzuki, K., and Ohsumi, Y. Molecular machinery of autophagosome formation in yeast, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . <i>FEBS Lett.</i> 581, pp.2156-2161 (2007)	酵母のオートファジーを担う Atg タンパク質は、何れもオートファゴソーム形成過程に働く因子である。それらの機能を概説した。	224
8	Yoshimoto, K., Jikumaru, Y., Kamiya, Y., Kusano, M., Consonni, C., Panstruga, R., Ohsumi, Y., and Shirasu, K. Autophagy negatively regulates cell death by controlling NPR1-dependent salicylic acid signaling during senescence and the innate immune response in <i>Arabidopsis</i> . <i>Plant Cell</i> , 21, 2914-2927 (2009).	シロイヌナズナのオートファジー変異体の解析から、オートファジーが植物体の NPR1 に依存したサリチル酸シグナル系を負に制御していることを明らかにした	148
9	Noda, N. N., Kumeta, H., Nakatogawa, H., Satoo, K., Adachi, W., Ishii, J., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., Inagaki, F. Structural basis of target recognition by Atg8/LC3 during selective autophagy. <i>Genes Cells</i> , 12, 1211-1218 (2008)	選択的オートファジーにおける基質認識過程には Atg8 (LC3) が関わっているが、その過程には Atg8 に存在する表面構造に結合する W X X L に代表される AIM と名付けたモチーフが必須であることを明らかにした。	147
10	Kamada, Y., Yoshino, K., Kondo, C., Kawamata, T., Oshiro, N., Yonezawa, K., and Ohsumi, Y. Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. <i>Mol. Cell Biol.</i> , 30, 1049-1058(2010)	オートファジーの誘導の初期過程の詳細な分子遺伝学、相互作用解析を進め、Tor1 キナーゼが Atg1-Atg13 の結合を直接制御していることを明らかにした。	134



## 【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Yamamoto, H., Kakuta, S., Watanabe, T.M., Kitamura, A., Sekito, T., Kondo-Kakura, C., Ichikawa, R., Kinjo, M., and Ohsumi, Y. Atg9 vesicles are an important membrane source during early steps of autophagosome formation. <i>J. Cell Biol.</i> , 198, 219-233. (2012)	唯一の膜タンパクである Atg9 の PAS 形成の初期過程における役割を解析した。Atg9 はゴルジ体に由来する約 50nm の多数の細胞質中の単膜小胞として存在し、飢餓条件下に 3 個程度が PAS に集積し、隔離膜の種となり、さらに隔離膜、オートファゴソーム外膜に局在することを明らかにした。	103
2	Suzuki, K., Akioka, M., Kondo-Kakuta, C., Yamamoto, H., and Ohsumi, Y. Fine mapping of autophagy-related proteins during autophagosome formation in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . <i>J. Cell Sci.</i> , 1, 2534-44 (2013)	隔離膜形成過程における Atg タンパク質の局在を、Ape1 の過剰発現株を利用して詳細に解析し、液胞膜上のドット、隔離膜、隔離膜の先端に分類されることを示した。	48
3	Nakatogawa, H., Ishii, J., Asai, E., and Ohsumi, Y. Atg4 recycles inappropriately lipidated Atg8 to promote autophagosome biogenesis. <i>Autophagy</i> , 8, 177-186 (2012)	Atg4 が適切な膜以外の場所で形成された Atg8-PE を切断しリサイクルさせることで、オートファゴソーム形成を促進することを示した。	46
4	Ohsumi, Y. Historical landmarks of autophagy research. <i>Cell Res.</i> , 24, 9-23 (2014)	これまでの酵母のオートファジー研究をその発見の経緯から歴史的に概観した総説である。	37
5	Kondo-Okamoto, N., Noda, N. N., Suzuki, S. W., Nakatogawa, H., Takahashi, I., Matsunami, M., Hashimoto, A., Inagaki, F., Ohsumi, Y., and Okamoto, K. Autophagy-related protein 32 as autophagic degron and directly initiates mitophagy. <i>J. Biol. Chem.</i> , 287, 10631-10638 (2012)	マイトファジーにおける Atg32 の機能解析を進め、細胞質ドメインがオルガネラ分解の規定していること、Atg32 はミトコンドリア上に Atg11 と Atg8 を結合することで、隔離膜形成の開始に働くことを明らかにした。	36
6	Watanabe, Y., Kobayashi, T., Yamamoto, H., Hoshida, H., Akada, R., Inagaki, F., Ohsumi, Y., and Noda, N. N., Structure-based analyses reveal distinct binding sites for Atg2 and phosphoinositides in Atg18. <i>J. Biol. Chem.</i> , 287, 31681-31690 (2012)	オートファゴソーム形成に必須であるが、機能が不明な Atg18 の機能解明を目的として、ホモログである <i>K. marxianus</i> の Hsv2 の結晶構造を決定し、Atg18 の Atg2 との結合部位、PI3P の 2 つの結合部位を同定した。	29
7	Sakoh-Nakatogawa, M., Matoba, K., Asai, E., Kirisako, H., Ishii, J., Noda, N. N., Inagaki, F., Nakatogawa, H., and Ohsumi, Y. Atg12-Atg5 conjugate enhances E2 activity of Atg3 by rearranging its catalytic site. <i>Nat. Struct. Mol. Biol.</i> , 20, 433-439 (2013)	Atg8 の PE 化に働く E2 酵素 Atg3 は不活性型の活性中心の構造を取っているが、E3 様の機能をもつ Atg12-Atg5 が結合することで、構造変化を引き起こし、活性型に変換することを明らかにした。	28
8	Shibata, M., Oikawa, K., Yoshimoto, K., Kondo, M., Mano, S., Yamada, K., Hayashi, M., Sakamoto, W., Ohsumi, Y., and Nishimura M. Highly oxidized peroxisomes are selectively degraded via autophagy in <i>Arabidopsis</i> . <i>Plant Cell</i> , 25, 4967-4983 (2013)	シロイヌナズナのパルオキシソームの選択的分解が、パルオキシソームの酸化によって誘導されることを、細胞生物学的解析から明らかにした	27
9	Nakatogawa, H., Ohbayashi, S., Sakoh-Nakatogawa, M., Kakuta, S., Suzuki, S. W., Kirisako, H., Kondo-Kakuta, C., Noda, N. N., Yamamoto, H., and Ohsumi, Y. The autophagy-related protein kinase Atg1 interacts with the ubiquitin-like protein Atg8 via the Atg8 family interacting motif to facilitate autophagosome formation. <i>J. Biol. Chem.</i> , 287, 28503-28507 (2012)	オートファジーに必要なキナーゼである Atg1 が Atg8 と相互作用する AIR モチーフを持っており、隔離膜上に Atg8 を介して Atg1 が結合することで、液胞に運ばれることを明らかにした。この結合不全はオートファジー活性を低下させる。	26
10	Noda, N. N., Fujioka, Y., Hanada, T., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. Structure of the Atg12-Atg5 conjugate reveals a platform for stimulating Atg8-PE conjugation. <i>EMBO rep.</i> , 14, 206-211 (2013)	Atg12-Atg5 結合体の 3 次元構造を決定した。Atg12 にイソペプチド結合した Atg5 は Atg12 と静電的および疎水性の相互作用により Atg12 と結合すること、それによって Atg5 自身は殆ど構造変化をしないことを明らかにした。	24

### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

#### (1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

この間、必ずしも専門ではない多数の学会で特別講演を行い、基礎的な研究に関する見解を述べる機会を持った。

可能な限り、次世代の若者に研究の楽しみを理解して貰うことに努め、高校生相手の講演を多数おこなった。

出版社、報道関係の多数の対談を行い、雑誌、新聞、書籍に多数の記事として掲載された。

- 平成 19 年 9 月 日本植物学会学術賞
- 平成 21 年 1 月 朝日賞
- 平成 24 年 11 月 京都賞
- 平成 25 年 9 月 トムソンロイター引用栄誉賞

- 平成 27 年 10 月 ガードナー国際賞
- 平成 27 年 11 月 文化功労者
- 平成 27 年 11 月 慶應医学賞

- 平成 27 年 12 月 国際生物学賞
- 平成 28 年 4 月 Rosenstiel Award
- 平成 28 年 4 月 Wiley Prize

公開行事(行事名、実施日、テーマ、参加者数等)

- 京都賞 記念講演 H23. 11. 10 1000 名
- 嵯峨野高校講演 H23. 11. 11 200 名
- 川崎市いのちの科学講座 H23. 11. 22 60 名
- 九大 生体防御医学研究所 SSS symposium H23. 12. 2 30 名
- San Diego high school student 向け講演 H24. 3. 13 US San Diego 100 名
- サイエンスカフェ (三省堂) H24. 8. 28 30 名
- 秋田大学 独創的発想に富む研究者育成プログラム講演会 H24. 10. 24 250 名

## 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

## (2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポストク等の研究終了後の動向を記述してください。）

研究に従事した 13 人のうち 10 人は大学の職員として研究を継続しており、その率は極めて高い。またその多くがオートファジー関連の研究時従事していることは特筆すべきことである。

この間スタッフであった

東工大	特任助教	→	東大	准教授
東工大	特任助教	→	東工大	准教授
東工大	特任助教	→	阪大	助教

ポストクであった

基礎生物学研究所	→	阪大	准教授	
基礎生物学研究所	→	東工大	ポストク	→ 阪大 准教授
基礎生物学研究所	→	東工大	特任助教	→ 東大 講師
基礎生物学研究所	→	埼玉大	助教	
基礎生物学研究所	→	北大	助教	
基礎生物学研究所	→	東工大	ポストク	→ 山梨大 助教
基礎生物学研究所	→	東工大	ポストク	→ 順天堂大 助教