

領域略称名：オートファジー
領域番号：3501

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで」

(領域設定期間)

平成25年度～平成29年度

平成30年6月

領域代表者 (東京大学・大学院医学系研究科・教授・水島 昇)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

研究組織 (総：総括班，支：国際活動支援班，計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	25111001 オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	水島 昇	東京大学・医学系研究科・教授	13
Y00 支	15K21749 オートファジー研究の国際活動支援	平成 27 年度 ～ 平成 29 年度	水島 昇	東京大学・医学系研究科・教授	6
A01 計	25111002 オートファジーの膜動態：分子機構と疾患との関わり	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	吉森 保	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 計	25111003 酵母・無細胞系を用いたオートファジー関連因子の分子機能の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	中戸川 仁	東京工業大学・生命理工学院・准教授	1
A01 計	25111004 オートファジーを担う A t g タンパク質群の構造基盤	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	野田 展生	微生物化学研究会・微生物化学研究所・構造生物学研究部・部長	1
A02 計	25111005 オートファジーの生理・病態生理学的意義とその分子基盤	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	水島 昇	東京大学・医学系研究科・教授	3
A02 計	25111006 オートファジー選択的基質による細胞制御とその病態生理	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	小松 雅明	新潟大学・医歯学系・教授	2
A02 計	25111007 パーキンソン病病態解析に基づくオートファジー調節化合物の開発	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	斉木 臣二	順天堂大学・医学研究科・准教授	4
統括・支援・計画研究 計 8 件					
A01 公	26111501 膜輸送を介したオートファジー誘導のシグナル制御機構の統合的解	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	福田 光則	東北大学・生命科学研究科・教授	2

	析				
A01 公	26111503 線虫初期胚で誘導される選択的オートファジーの分子機構と生理機能	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	佐藤 美由紀	群馬大学・生体調節研究所・准教授	1
A01 公	26111505 オートファゴソーム膜コンポーネントの網羅的同定	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	鈴木 邦律	東京大学・新領域創成科学研究科・准教授	1
A01 公	26111508 オートファジータンパク質群の動的相互作用と分子集合形態の解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	山本 林	東京大学・医学系研究科・講師	1
A01 公	26111510 (廃止) オートファジー膜形成における磷脂質動態の研究	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	藤本 豊士	名古屋大学・医学系研究科・教授	4
A01 公	26111511 A t g 分子群による脂質・オルガネラ動態制御の新しい分子機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	阪井 康能	京都大学・農学研究科・教授	1
A01 公	26111512 オートファジー活性のファインチューニング機構の研究	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	野田 健司	大阪大学・歯学研究科・教授	1
A01 公	26111513 選択的オルガネラ・オートファジーの分子機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	岡本 浩二	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A01 公	26111521 オートファジーが関与する小胞体品質管理機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	潮田 亮	京都産業大学・総合生命科学部・助教	2
A01 公	26111523 植物ペルオキシソームの品質管理におけるオートファジー制御機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	後藤 (山田) 志野	京都大学・理学研究科・研究員	4
A01 公	26111526 新規オートファジーシステムの分子機序及び	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	株田 智弘	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長	1

	病態との関連				
A01 公	16H01189 栄養条件に依存してオートファゴソームの成熟過程を制御する R a b の統合的機能解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	福田 光則	東北大学・生命科学研究科・教授	2
A01 公	16H01191 父性オルガネラオートファジーの選択性を制御する新規アダプターの解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	佐藤 美由紀	群馬大学・生体調節研究所・准教授	1
A01 公	16H01194 C r i n o p h a g y による分泌顆粒膜融合経路のメカニズム解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	板倉 英祐	千葉大学・融合科学研究科・助教	1
A01 公	16H01195 隔離膜伸展におけるユビキチン様修飾システムの役割	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	鈴木 邦律	東京大学・新領域創成科学研究科・准教授	1
A01 公	16H01200 マイクロオルガネロファジーの分子機構	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	阪井 康能	京都大学・農学研究科・教授	1
A01 公	16H01201 マイクロオートファジーによるマウス胚着床前後の発生制御	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	和田 洋	大阪大学・産業科学研究所・准教授	1
A01 公	16H01202 オートファジー終結因子 T a g 1 の作動機序の探求	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	野田 健司	大阪大学・歯学研究科・教授	1
A01 公	16H01203 マイトファジー誘導時に駆動されるミトコンドリア分裂の分子基盤	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	岡本 浩二	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A01 公	16H01211 非小胞輸送型オートファジーの分子メカニズム	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	株田 智弘	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長	1
A02 公	26111502 ショウジョウバエモデルによるクローン病発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	矢野 環	東北大学・薬学研究科・准教授	1

	症の分子機構解明				
A02 公	26111504 オートファジー関連神経変性疾患の治療法開発に向けた i P S 細胞の樹立と病態解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	村松 一洋	群馬大学・医学系研究科・助教	2
A02 公	26111506 オートファジーの内耳生理機能および加齢性内耳障害への関与	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	藤本 千里	東京大学・医学系研究科・助教	5
A02 公	26111514 オートファジー関連因子による自然免疫応答の制御	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	齊藤 達哉	徳島大学・疾患酵素学研究センター・教授	1
A02 公	26111516 オートファジー不全を伴う慢性膵炎発症メカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	大村谷 昌樹	熊本大学・生命資源研究・支援センター・准教授	2
A02 公	26111518 膵β細胞オートファジー不全と p 6 2 陽性の封入体形成	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	綿田 裕孝	順天堂大学・医学部・教授	1
A02 公	26111519 神経細胞内の異常なリソソームとオートファゴソームの関わりについての遺伝学的研究	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	小池 正人	順天堂大学・医学部・教授	2
A02 公	26111520 レジオネラ菌による S y n t a x i n 1 7 分解機構とその生理的意義の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	新崎 恒平	東京薬科大学・生命科学部・講師	1
A02 公	26111522 ミトコンドリア品質管理における融合・分裂の役割の再検討	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	石原 直忠	久留米大学・分子生命科学研究所・教授	1
A02 公	26111524 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおけるオートファジーの解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	津久井 久美子	国立感染症研究所・寄生動物部・主任研究官	1

A02 公	16H01188 選択的オートファジー における新規アダプタ ー分子の検索	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	森田 英嗣	弘前大学・農学生命科学部・准教授	1
A02 公	16H01190 オートファジー破綻が もたらす病態の N r f 2 を標的とした治療戦 略	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	田口 恵子	東北大学・医学系研究科・講師	3
A02 公	16H01192 M i t o p h a g y に おける直鎖状ユビキチ ン鎖の寄与	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	徳永 文稔	大阪市立大学・医学研究科・教授	2
A02 公	16H01193 疾患 i P S 細胞による オートファジー関連神 経変性疾患の病態解明 と治療法開発	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	村松 一洋	自治医科大学・小児科学講座・准教授	2
A02 公	16H01196 白血病幹細胞の維持に おけるオートファジー の機能的役割の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	黒川 峰夫	東京大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	16H01197 液胞／リソソームにお ける核酸分解過程の生 理生化学的解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	堀江 (川俣) 朋子	東京工業大学・科学技術創成研究院・ 助教	2
A02 公	16H01198 P a r k i n 非依存的 ミトコンドリアオート ファジーの研究	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	神吉 智丈	新潟大学・医歯学系・教授	5
A02 公	16H01199 幹細胞発生・分化にお けるオートファジーチェ ックポイント機構	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	平尾 敦	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A02 公	16H01204 肝細胞と脂肪細胞にお ける R u b i c o n を 介した脂肪代謝の制御	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	竹原 徹郎	大阪大学・医学系研究科・教授	6
A02 公	16H01205 平滑筋オートファジー 不全に基づく血管不全	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	綿田 裕孝	順天堂大学・医学研究科・教授	1

	病態の解明				
A02 公	16H01206 病原菌感染や結合タンパク質を介した s y n t a x i n 1 7 の生理機能の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	新崎 恒平	東京薬科大学・生命科学部・講師	1
A02 公	16H01207 イネの生殖・免疫・代謝制御におけるオートファジーの役割の統合的理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	朽津 和幸	東京理科大学・理工学部・教授	5
A02 公	16H01209 病変型 m t D N A の選別・浄化におけるマイトファジー関連膜動態の役割	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	石原 直忠	久留米大学・分子生命科学研究所・教授	1
A02 公	16H01210 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおけるオートファジー遺伝子 A t g 8 の機能解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	津久井 久美子	国立感染症研究所・寄生動物部・主任研究官	1
公募研究 計 44 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

オートファジーの研究背景と現状

生体を形作り、それを機能的な状態に維持するためには、構成成分を合成するとともに、それらを適切に分解処理することが重要である。細胞内には、タンパク質、脂質、糖質、核酸、およびそれらの集合体としての小器官などが存在しており、細胞内分解系は、これらの代謝回転や品質管理を担っている。オートファジーは、

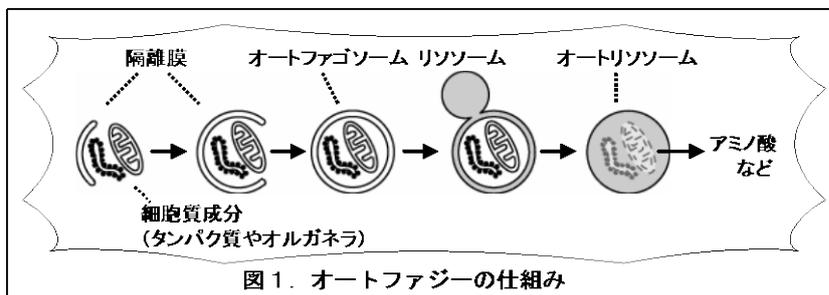


図1. オートファジーの仕組み

このような細胞内の多様なターゲットを分解しうる大規模分解システムである（図1）。1990年後半以降、オートファジー関連分子が次々と明らかにされ、それとともにオートファジーは、飢餓時のアミノ酸プール維持、初期胚発生、細胞変性抑制、細胞内侵入細菌分解、選択的基質分解、がん抑制、炎症制御などのさまざまな機能をもつことが判明してきた。日本はこれらの成果の多くを発信し、この分野の発展に大きく貢献してきた。しかし、オートファジーはこれまで、タンパク質分解、細胞内輸送、構造生物学、神経科学などのさまざまな研究グループや研究費種目の一部として扱われてきた。そのため、個々の研究室で高いレベルの研究が行われてきたにもかかわらず、我が国はその中核組織を欠いており、国内でのオートファジー研究の裾野が十分に広がっているとは言い難い状況にある。オートファジー研究は今後、**メカニズムの全容解明、ヒト疾患との関連解明などの重要なフェーズに入っていく**と考えられる。オートファジーを**既存分野の一部として扱ってはもはや速やかな発展は困難であり、新しい研究領域として確立すべき時期にある**。無細胞系構成生物学、構造生物学、細胞生物学、マウス等モデル生物学、ヒト遺伝学、疾患研究を**有機的に連携させたオートファジーの集学的研究体制を構築**し、我が国発のオリジナリティーの高い研究をさらに推進させ、学術水準の向上を図ることが重要である。

本領域の目的と概要

オートファジー研究は酵母遺伝学の導入を契機に大きく進展し、現在までにオートファジーの分子機構の基本フレームと基本的生理作用が理解されるようになった。しかし、このような急成長にもかかわらず、**多くの重要課題が未解明のまま残されている**。たとえば、オートファゴソームがどこで形成されているか、膜の由来は何か、というような基本的なことがまだわかっていない。また、ノックアウトマウスを用いた研究からオートファジーを必要とする生理的プロセスが明らかになってきたが、そこでオートファジーが具体的にどのような働きをしているのかという本質的なことがほとんど明らかになっていない。さらには、基本分子機構やマウス生理学の研究成果が、ヒト疾患の理解や制御に十分に直結していない。しかし、これまでの基礎的な蓄積をベースにすれば、今こそこれらの本質的課題に取り組むことができる段階にきていると考えられる。**オートファジーはまだ新しい分野であるため、分子機構と生理・病態の研究を相互に理解しながら進める必要があります**、いずれか一方を行うだけでは足元をすくわれかねない。進展著しいこの研究分野を新しい学問領域として確立し、メカニズムの根本的理解と健康医学への展開を図る必要がある。

そこで、本領域では次の二つの主目的を設置し、それぞれを研究項目として設定した。

A01【オートファジーの分子機構と膜動態】

オートファゴソーム形成の過程で、小胞体がプラットフォームとして機能していることが示唆されているが、その具体的関与は明らかではない。また、ミトコンドリア、ゴルジ体、脂肪滴などの他の小器官の関与も示唆されている。そこで、これまでに得られた多種類のオートファジー関連因子を手がかりに、無細胞再構築系や細胞生物学的手法を用いて、オートファゴソーム形成場所の特定とオートファジー膜動態の駆動メカニズムを明らかにする。次に、最近特に重要視されてきたオートファジーの選択的基質の認識機構を明らかにする。これについては、なぜ選択的基質がオートファゴソーム形成部位に集積するかという「場」の問題と、分解の引き金になる選択的基質の側に生じる「変化」の問題の双方からアプローチする。さらに、オートファゴソームとリソソームの融合機構の全容を明らかにすることで、オートファジーの一連の全過程を理解することを目指す。

A02【オートファジーの生理・病態】

これまでにオートファジーが重要な役割を果たしている局面が明らかにされてきた。そこで、これらの局面におけるオートファジーの実際の役割を、バルク（非選択的）分解および選択的基質分解の双方の視点から、発生工学、代謝解析などのアプローチを用いて理解する。次に、ヒト疾患への展開を目指し、神経変性疾患、がん、感染症などにおけるオートファジーの意義を明らかにする。また、実際のヒト神経変性疾患におけるオートファジー遺伝子変異について、その病態形成における意義を解明する。さらに、オートファジー制御薬の探索とその機序解明を行う。

オートファジーがさまざまな細胞および個体高次機能に関わることを考えると、本領域の展開が、関連する基礎生命科学分野や臨床医学の発展へ貢献しうることが大いに考えられる。また、本領域が日本初のオートファジーの集学的研究センターとして機能することで、現在世界的にも優位な位置にある我が国のオートファジー研究を一層高いレベルに引き上げることができると期待される。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域では **A01：オートファジーの分子機構と膜動態** と **A02：オートファジーの生理・病態** の 2 つの研究項目を設置し、両方にまたがる共通重要テーマとして **オートファジーの選択性と制御化合物の探索** を設定した。これらの 4 つのテーマについて研究の達成度および状況について以下に述べる。

A. オートファジーの分子機構と膜動態（主に A01）

本テーマではオートファゴソームの形成と成熟のメカニズム解明を目指した。

オートファゴソーム形成については、研究期間の前半にオートファジー始動複合体（Atg1 複合体）について当初の見込みを上回る進展があった。計画研究の野田展生による構造生物学的解析を中心にして、計画および公募研究の研究者が機能解析をするという有機的な連携が機能した。栄養飢餓によって Atg1 複合体にもたらされる変化、Atg1 複合体が多量体を形成するメカニズム、Atg1 複合体と Atg9 小胞との結合機構が明らかにされた（野田展生、公募：山本 *Nat Struct Mol Biol* 2014、公募：山本 *PNAS* 2015、公募：山本、野田展生 *Dev Cell* 2016 など）。また、Atg1 複合体の構成因子の組成が酵母と哺乳類で異なる点についても、Atg13-Atg101 の構造解析に基づいて説明することができた（野田展生、水島 *Nat Struct Mol Biol* 2015 共責任著者論文）。オートファゴソーム形成を誘導する TORC1 シグナルの制御についても詳細が明らかにされ（公募：野田健司 *Mol Biol Cell* 2015、*J Cell Sci* 2017、*PLoS Genet* 2018）、脂質合成酵素の集積する特殊なドメインがオートファゴソームを形成する重要な場であることが示唆された（水島 *EMBO J* 2017）。

オートファゴソームの成熟ステップにおいても大きな進展があった。オートファゴソームとリソソームの融合に先立って両者が HOPS によって繫留されることが明らかにされた（水島 *Mol Biol Cell* 2014）。また、その融合には SNARE であるシンタキシン 17（STX17）が必要であるが、それに加えて YKT6 もオートファゴソーム SNARE として必要であることが判明した（水島 *J Cell Biol* 2018）。さらに、これまでオートファゴソーム形成に必要と考えられてきた ATG 結合系が、オートファゴソームの閉鎖とリソソーム融合後におこるオートファゴソーム内膜の分解に重要であるという予期せぬ発見があった（水島 *Science* 2016）。オートファゴソームとリソソームの融合にジュベール症候群関連因子 INPP5E が重要であることも発見された（吉森 *EMBO J* 2016）。この他、オートファゴソーム形成初期構造体「オメガソーム」の超微形態解析（和栗、小松 *Mol Cell Biol* 2014）、各種オートファジー変異体の超微形態表現型カタログ（水島 *J Cell Sci* 2014）はオートファジー研究領域に有用な情報を提供した。

B. オートファジーの選択性（A01 と A02 の共通項目）

以前は非選択的と考えられてきたオートファジーにも選択性があることがすでに明らかとなっている。本テーマでは、選択的基質の認識機構をオートファジーマシナリーの側と、分解の引き金になる選択的基質の側に生じる変化の双方から解明することを目指した。この項目においても、計画研究と公募研究の連携で世界的に優れた成果が得られた。

オートファジーの選択的基質としては、タンパク質としてはフェリチン（水島 *J Cell Sci* 2014）、小器官としては損傷リソソームや異物含有エンドソーム（吉森 *J Cell Biol* 2013、*EMBO J* 2013）、小胞体・核（中戸川 *Nature* 2015）などが新規に同定された。そのほか、酵母で網羅的探索がなされた（公募：鈴木、野田展生 *PLoS One* 2014）。

選択的基質を認識するメカニズムとしては、前述の小胞体および核の認識に関わる新規アダプター Atg39、Atg40 が同定された（中戸川 *Nature* 2015）。さらに、酵母ペルオキシソーム認識レセプターの制御機構（中戸

川 *J Cell Biol* 2014)、酵母ミトコンドリア認識の制御機構 (公募: 岡本 *EMBO J* 2015、*J Biol Chem* 2015)、
細菌や人工ビーズを含むエンドソーム、損傷リソソームの認識機構 (吉森 *J Cell Biol* 2013、*EMBO J*
2013)、Atg19 による酵母の選択的基質 Ape1 の認識機構 (野田展生 *Cell Rep* 2016)、受精卵でおこる精子由
来のオルガネラを排除するメカニズムが解明された (公募: 佐藤 *Nat Cell Biol* 2018)。オートファゴソームに
よるミトコンドリアの切断という興味深い現象も発見された (公募: 神吉 *J Cell Biol* 2016)。

選択的オートファジーの生理的意義についても進展があり、もっともよく知られているオートファジー基質
である p62 が転写因子 Nrf2 を活性化する分子機構が明らかにされ、オートファジーが p62 を積極的に分解す
る意義の理解が飛躍的に進んだ (小松 *Mol Cell* 2013)。関連技術としては、脂肪滴をオートファジーで強制的
に分解する forced リポファジー系が開発され、オートファジーによる新しい細胞機能制御の可能性が示唆され
た (分担: 塚本、公募: 板倉 *Development* 2018)。

以上の古典的なマクロオートファジーに加えて、その他のオートファジーについても進展があった。リソソ
ーム膜が直接陥入して基質を分解するマイクロオートファジーという経路がすでに知られているが、酵母では、
ペルオキシソームだけではなく、脂肪滴や液胞膜タンパク質がマイクロオートファジーの基質となること、その
分解に Atg 因子が必要ないことが明らかにされた (公募: 阪井 *J Cell Biol* 2017)。さらに、RNA や DNA が
リソソーム膜を直接透過する RNautophagy/DNautophagy についてもその基質認識や膜透過機構が明らかに
された (公募: 株田 *BBRC* 2015、*Nucleic Acids Res* 2015、*Autophagy* 2017)。選択的オートファジーのメ
カニズムの解明とともに、その多様性が大きく認識されるに至った。

C. オートファジーの生理的・病態生理的意義 (主に A02)

オートファジーの生理的役割を発生工学、代謝解析などのアプローチを用いて理解するとともに、ヒト疾患
との関連を視野にいれ、神経変性疾患、がん、感染症などにおける意義の解明を目指した。

オートファジーの品質管理機構としての役割は特に神経系で重要であることがこれまでに示されている。本
領域立ち上げ直前に、ヒト神経変性疾患 SENDA で酵母 *ATG18/21* のヒトホモログのひとつ *WDR45/WIPI4*
遺伝子の変異が水島・松本らによって発見された。SENDER は脳の鉄沈着を特徴とする疾患であり、その病態
解明は本領域の重要な課題である。まず、計画班の斉木らによって、我が国の SENDA と類似する症例群 28
例中 7 例 (全て女性) で *WDR45* に病因変異が発見され、*WDR45/WIPI4* 不全による神経疾患の頻度が高いこ
とが示された (斉木 *Neurobiol Aging* 2015)。一方、神経特異的 *WDR45/WIPI4* ノックアウトマウスが作製さ
れ、SENDER と部分的に類似した神経症状が観察された (水島 *Autophagy* 2015)。また、パーキンソン病とマ
イトファジーとの関連も最近の大きなトピックであり、Parkin と鉄代謝調節因子 IRP2 二重変異マウスの解析
(公募: 小池 *Neurosci Lett* 2015)、新たな家族性パーキンソン病原因遺伝子 *CHCHD2* とマイトファジーと
の関連の解析 (斉木 *Lancet Neurol* 2015)、ドーパミン神経特異的オートファジー欠損マウスに生じたヒトパ
ーキンソン病と類似した病理所見の解析 (斉木 *Sci Rep* 2018) を行った。一方で、選択的オートファジーレセ
プターであるオプチニューリン (OPTN) の直鎖状ユビキチン鎖結合性喪失が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 発症
に関わることも明らかにされた (公募: 徳永 *Nat Commun* 2016)。さらに、新生児期に死亡する *Atg5* 欠損マ
ウスの神経系にのみ *Atg5* を再発現させることで致死を回避しえたことは、神経系におけるオートファジーの
重要性を決定づけた (水島 *Dev Cell* 2016)。

肝臓での品質管理にオートファジーが重要な役割を果たしていることもよく知られている。本領域では、肝
臓でのオートファジーとプロテアソーム系が連携しうること (小松 *J Biol Chem* 2014)、オートファジー選択
的基質 p62 による転写因子 Nrf2 の異常活性化が肝細胞がんの増殖を促進すること (小松 *Nat Commun* 2016)、
高脂肪食がオートファジー抑制因子 Rubicon を増加させることで脂肪肝を生じさせること (吉森、公募: 竹原
Hepatology 2016) など、ヒト疾患と関連性の深い発見がなされた。

他の臓器においては、オートファジーによる膵β細胞での IAPP 毒性 (公募: 綿田、小池、吉森 *J Clin Invest*

2014) や尿酸血症性腎症の抑制 (吉森 *EMBO J* 2013)、Atg13 の心臓の発生における意義 (水島 *Mol Cell Biol* 2015)、内耳機能におけるオートファジーの重要性 (公募: 藤本千里、水島 *Cell Death Dis* 2017)、白血病幹細胞の維持におけるオートファジーの役割 (公募: 黒川 *Blood* 2016) が明らかになった。感染との関係では、レジオネラ感染時の STX17 の分解現象 (公募: 新崎 *Nat Commun* 2017)、血管内皮細胞での病原菌除去不全機構 (吉森 *PLoS Pathog* 2017) などが明らかにされ、オートファジーの生理的・病態生理的意義の理解が広がった。さらに、Atg8 と結合する UBA5 (E1 様酵素) の遺伝子変異が遺伝性発達障害で発見されたことはヒト疾患との新しい展開をもたらした (小松 *Am J Hum Genet* 2016)。以上、哺乳類の研究では**計画班-公募班、基礎-臨床が密に連携して領域内で研究が遂行された。**

哺乳類以外の生物の生理機能は公募研究を中心に、赤痢アメーバでの食食胞酸性化における Atg8 機能 (公募: 津久井 *Cell Microbiol* 2015)、メタノール資化性酵母での環境中の窒素源変化に依存した選択的オートファジーによる窒素源代謝酵素の分解の意義 (公募: 阪井 *Sci Rep* 2015)、出芽酵母での脂質リサイクルにおけるオートファジーの意義 (公募: 阪井 *Autophagy* 2015)、シロイヌナズナでの強光ストレスとペルオキシソーム分解との関連 (公募: 後藤 (山田) *Plant Cell Physiol* 2015) など、幅広く研究が展開された。

生理機能に関連する技術として新規オートファジー活性レポーター (GFP-LC3-RFP-LC3ΔG) を開発し、ゼブラフィッシュやマウス個体でのオートファジー活性評価に成功した (水島 *Mol Cell* 2016)。

D. 制御化合物の探索 (A01 と A02 の共通項目)

バルクオートファジーおよび選択的オートファジーを対象とした新しい創薬スクリーニング法を複数確立した。これらのうち**スクリーニング系として特許を 2 件出願した** (小松、水島)。

これらの新規スクリーニング系および既存のスクリーニング系を用いて、大規模化合物ライブラリーや既存薬ライブラリーを対象にして新規オートファジー制御化合物の探索を行った。その結果、新規オートファジー誘導剤 (遺伝子を含む) や阻害剤が取得された (吉森、水島、斉木、公募: 株田)。一部については**論文発表** (水島 *Mol Cell* 2016、小松 *Nat Commun* 2016)、**6 件の特許出願** (水島、斉木、株田) に至っている。さらに、生体内化合物の網羅的探索から、パーキンソン病患者血漿/血清においてオートファジー誘導作用を持つ化合物 2 種を同定し、疾患バイオマーカーとしての利用可能性を報告した (斉木 *Sci Rep* 2017、*Neurology* 2018)。

以上、有用な化合物スクリーニング系の構築と制御化合物の同定については、順調に進展したと判断される。これには領域内での情報やマテリアル交換も有用であった。現在も関連研究者によって探索が続けられ、企業との連携を含めて今後のさらなる展開が期待できる状況である。

まとめ

以上、4 つのテーマすべてにおいて当初予定されていた計画は順調に遂行され、それに加えて予期しなかった発見が相次ぎ、本領域を大きく発展させた。これらの成果は一流国際誌 *Nature* (1 報)、*Science* (1 報)、*Nat Cell Biol* (2 報)、*Nat Struct Mol Biol* (2 報)、*Nat Commun* (3 報)、*Mol Cell* (3 報)、*Dev Cell* (3 報)、*Cell Rep* (1 報)、*EMBO J* (4 報)、*J Cell Biol* (4 報)、*PNAS* (1 報)、*J Clin Invest* (1 報) などに多数発表した。これらには**多くの領域内共同研究が含まれている** (項目 5 および 7 参照)。班会議・研究会開催、若手育成、国際連携構築、国際アピールなども含め (項目 7 研究組織参照)、当初の予想を上回る成果が得られたと考えられる。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

問題点

本領域では、領域内で焦点を絞ったオートファジー研究を行う一方で、国内外の研究会や会議と連携しながらオートファジー研究領域の拡大・成熟、人材育成を図っている。その一貫として、領域提案時（平成 24 年）には平成 28 年度にオートファジーに関する国際会議（International Symposium on Autophagy）と連携して日本で国際会議を開催することを提案した。しかし、その後、多くの国際会議が同時期に開催されることが判明した。なかでもオートファジー分野でも国際的に重要性の高い Gordon Research Conference が米国で平成 28 年 3 月、Keystone Symposium がカナダで平成 28 年 5 月に開催されることが決定し、さらに EMBO カンファレンスが同年秋に開催される可能性があった。また、連携する International Symposium on Autophagy も平成 26 年開催予定の会議が 1 年遅れて平成 27 年 3 月に中国で開催された。このような状況を鑑み、平成 28 年に日本で国際会議を行った場合には

- ・アジア圏での 2 年連続の国際会議となること
- ・同じ年に、米国、カナダで重要な国際会議があること

のために、日本での国際会議に優れたスピーカーや参加者を集めることが困難になると予想された。

対応策

大きな国際会議の開催が予定されていない平成 29 年に日本で国際会議を行う方がより大きな効果が得られると考えられた。そのため、予算の有効活用の観点から、領域の 5 年間の予算総額を変更することなく、平成 28 年の総括班予算の一部を平成 29 年度に移動することを申請し、中間評価時に承認された。

変更した計画は総括班 X00「オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで」（代表：水島昇）であり、変更内容は以下の通りである。

変更前

平成 28 年度：総額 11,300（千円）

（内訳（千円）、物品費 1,000、旅費 4,200、人件費 2,500、その他 3,600）

平成 29 年度：総額 7,900（千円）

（内訳（千円）、物品費 1,000、旅費 1,900、人件費 2,500、その他 2,500）

変更後

平成 28 年度：総額 6,500（千円）

（内訳（千円）、物品費 1,000、旅費 1,900、人件費 2,500、その他 1,100）

平成 29 年度：総額 12,700（千円）

（内訳（千円）、物品費 1,000、旅費 4,200、人件費 2,500、その他 5,000）

結果として、国際会議には日本を含めた 21 カ国から合計 353 名（日本から 158 名、海外から 195 名）の参加があり、44 題の講演、168 題のポスター発表があった。オートファジー領域の国際会議としては非常に質が高く、規模も最大級の会議となり、計画の変更が有効であったと考えられる。

その他

領域全体として 11 件の研究費の次年度への繰り越し、1 件の前倒しがあったが、いずれも研究を推進する上で必要な措置であると判断された。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

【採択時の科学研究費補助金審査部会における所見】

本研究領域は、日本が世界をリードする研究分野であるオートファジーに焦点を絞り、我が国における同研究の中核的拠点を構築し、オートファジーの分子機構と生理機能における未解決の重要課題の解明を目指すとともに、疾患病態研究を有機的に連携させ、一層の展開を目指す提案である。オートファジーの生物医学的重要性を遺伝学、ノックアウトマウス、構造生物学等の手法で開拓してきた領域代表者のリーダーシップは高く評価でき、さらに計画研究代表者はそれぞれに優れた研究実績を有する。また、本領域を発足させることにより、マテリアル等の共有を通じて、一段と有機的な連携を構築することで十分な成果が期待できる。学術的に高い価値を持つだけでなく、創薬や疾患治療等の臨床医学分野への波及効果も期待される。

一方で、成熟しつつある分野であり、今後さらに領域が発展するためには、**オートファジーの病態における意義と分子機能を結び付けるとともに、公募研究では、より広い視点、特に臨床的視点を有した研究者の参画を図るなど研究の多様性を担保する必要もある**と考えられる。

【対応策】

1. オートファジーの病態における意義と分子機能の結びつけについて

領域発足時はオートファジーのコア因子のひとつである *WDR45/WIPI4* 遺伝子（酵母 *ATG18/21* のヒトホモログのひとつ）の変異を有するヒト神経変性疾患 SENDA を中心的な研究対象とした。計画研究では神経内科医の齊木、公募研究では小児科医の村松を中心に研究を進めた。その結果、SENDA は本来は稀とされていたが、知的障害を伴うパーキンソン様症状という特徴的な臨床症状と *WDR45* 遺伝子変異を指標にすることによって本疾患の患者を多数同定することができた。一方で、分子機能の側からのアプローチとしては計画研究の水島を中心に、*WDR45/WIPI4* の生化学・細胞生物学的解析、ノックアウトマウス・ゼブラフィッシュを作製し解析を行い、ヒト疾患から分子までをシームレスに解析できる研究体制を構築した。

さらに、吉森らによってジュベール症候群原因遺伝子でありリン脂質脱リン酸化酵素をコードする *INPP5E* がオートファゴソームとリソソームの融合に必要であること、小松らによって *Atg8* 結合分子 *UBA5* が遺伝性発達障害を引き起こすことなどが発見され、オートファジー関連遺伝子とヒト疾患との結びつきがより広がった。

2. 公募研究への臨床的視点を有した研究者の参画と領域研究の多様性について

臨床的視点をさらに補完する目的で、臨床医として、第1期公募研究では大村谷（腹部外科医）、藤本千里（耳鼻科医）、村松（小児神経科医）、綿田（代謝・内分泌内科医）の4名、第2期公募研究では、村松（小児神経科医）、黒川（血液内科医）、竹原（消化器内科医）、綿田（代謝・内分泌内科医）の4名が参画した。さらに基礎研究分野においても、神経研究領域の小池、感染・免疫・炎症研究領域の新崎、齊藤、森田、津久井、矢野、再生領域の平尾らが加わり、臨床的視点を拡大した。また動物だけではなく、植物分野からも第1期は後藤、第2期は朽津が参加し、植物生理・病態におけるオートファジーの役割についても補完した。基礎研究を主に扱う研究項目 A01 と総合すると、全体としてきわめて多様性に富んだ研究班を構築することができた。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」の中間評価結果

A+（研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる）

総合所見

オートファジーの分子機構と生理機能における未解決の重要課題の解明という観点から、詳細な分子機構の解明が進んでおり、領域全体として研究は順調である。期待以上の成果も見られ、領域内連携にも積極的に取り組んでいる。後半についても波及の拡大と機構解明の深化が計画されており、さらなる進展が期待できる。

評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況

当初の研究領域の設定目的のほとんどにおいて研究が進捗している。オートファジーに関わる分子群の構造的解析を中心に、選択的オートファジーの新知見なども含めて、期待以上に成果が現れている。分子機能と病態の関係及び臨床的視点の補完についても、公募研究の選定や計画研究との連携を通して対策を講じており、研究成果を上げている。**当初の目的の1つであるオートファジーの制御化合物の開発についてはスクリーニング探索中であり、今後の進展を期待する。**

(b) 研究成果

研究成果を着実に上げて一流学術誌に公表し、世界のオートファジー研究を牽引しており高く評価できる。アウトリーチ活動や新聞などへの公表活動も活発に行われており、後半でますますの成果を期待したい。

(c) 研究組織

計画研究代表者同士、公募研究-計画研究の連携、基礎と臨床とのつながり、すべての点で積極的に取組まれており、すでに発表に至った研究領域内共同研究だけでなく、現在進行中で未発表の共同研究についても数多く推進している。公募研究の採択課題についても多様性が担保されている。研究領域内の会議やホームページを介したウェブサイトの開設を通して、若手研究者の育成や研究交流についても多くの機会を設けている。

(d) 研究費の使用

先端的なイメージング装置を積極的に導入するなど有効に使われており、特に問題となる点は見受けられない。

(e) 今後の研究領域の推進方策

予想を超える進展のあったオートファジー関連分子の複合体に関する全体構造の追究や、ノックアウトマウスを用いたヒト疾患モデルの作製、新規物質スクリーニング、新学術領域研究「ユビキチンバイオロジー」との連携、公募研究で今後カバーすべき研究分野に対する推進方策など適切に考慮されており、今後の成果が期待される。さらに後半で、**新しい切り口により、新たなオートファジー研究の流れが出るのを期待したい。**

(f) 各計画研究の継続に係る経費の適切性

適切であると思われ、特に問題点はなかった。

【対応策】

A+評価は当該年度の生物系領域では唯一であり、特に大きな問題点は指摘されなかった。以下は、コメントがあった点についての対応である。

1. オートファジーの制御化合物の開発について

オートファジーの制御化合物の開発についてはスクリーニング探索中との指摘を受けたが、中間評価以前にすでに新規スクリーニング系を確立しており、制御化合物スクリーニングも開始していたため、特に方針は変更せずに研究を継続した。その結果、新規オートファジー誘導剤（遺伝子を含む）や阻害剤の取得に至った。一部については論文発表（水島 *Mol Cell* 2016、小松 *Nat Commun* 2016）や**6件の特許出願**（水島、斉木、株田）を行った。当初の計画と照らし合わせて順調に進んだと考えられる。

2. 新しい切り口による新たなオートファジー研究の流れについて

中間評価以降も継続して予想を上回る成果がでており、新しい流れを作りうるものであると考えられる。以下にその概要を述べる。

(1) オートファゴソーム形成と成熟のメカニズムについて、オートファジー関連分子の機能の理解に迫る発見があった（山本 *Dev Cell* 2016、吉森 *EMBO J* 2016、水島 *Science* 2016、水島 *EMBO J* 2017、水島 *J Cell Biol* 2018）。これまでオートファジー関連因子は同定され、その遺伝学的階層性や局在について理解は進んだ。しかし、それらの分子機能の実体はほとんど不明であり、いよいよそれらに迫ることができる状況になったと考えられる。

(2) 公募研究の阪井らによる ATG 因子に依存しないマイクロオートファジーのメカニズム (*J Cell Biol* 2017) やオートファジーに依存しない Atg8 の機能の発見 (阪井 *J Biochem* 2017)、株田らによるリソソーム膜を直接透過する新規オートファジーの分子機構の継続的解明 (株田 *J Cell Sci* 2017、*RNA Biol* 2017、*Autophagy* 2017) などによって、オートファジーの分子機構や膜動態の多様性が明確になり、今後の新しい展開が期待される。

(3) オートファジーの生理・病態生理の理解が進み (小松 *Nat Commun* 2016、吉森 *Hepatology* 2016、水島 *Dev Cell* 2016)、オートファジーの定量的解析法がさらに整備され、制御化合物が取得されたことにより (水島 *Mol Cell* 2016)、産学連携が今後より一層盛んになると考えられる。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

研究項目 A01：オートファジーの分子機構と膜動態

計画研究

液胞酵素 Ape1 の選択的オートファジーの機構解明（野田展生、中戸川、鈴木 *Cell Rep* 2016）

オートファジーの選択的基質 Ape1 単独および受容体 Atg19 との複合体の結晶構造を明らかにし、Atg19 が Ape1 凝集体の表面選択的に結合する分子機構を明らかにした。**領域内共同研究。**

ジュベール症候群原因遺伝子のオートファジー制御機能の発見（吉森 *EMBO J* 2016）

ジュベール症候群の原因となるリン脂質脱リン酸化酵素 INPP5E がオートファゴソームとリソソームの融合に必要であり、それがアクチン重合を介するのを見いだした。

酵母の核および小胞体の選択的オートファジーレセプターの発見（中戸川 *Nature* 2015）

Atg8 結合タンパク質として同定した Atg39、Atg40 が核および小胞体の選択的オートファジーを媒介するレセプターであることを突き止めた。Atg39 は核の一部を、Atg40 は小胞体をオートファゴソーム内に取り込ませるのに必要であった。また、Atg39 依存的な核の分解は窒素源飢餓時の細胞の生存に重要であることが明らかとなった。他の生物種における核/小胞体の選択的オートファジーの病態生理学的役割およびメカニズムの研究の重要な指針となりうる。

Atg13-Atg101 の構造と機能の解明（野田展生、水島 *Nat Struct Mol Biol* 2015）

オートファジーの始動を司る Atg1 複合体は出芽酵母では Atg1、13、17、29、31 から構成されるが、酵母以外の多くの生物では Atg17、29、31 は存在せず、代わりに FIP200、Atg101 が存在する。今回 Atg101-Atg13 複合体の結晶構造決定することによって出芽酵母ではなぜ Atg101 のかわりに Atg29-31 を必要としているかという主要な謎の一つを明らかにした。**領域内共同研究**（共責任著者論文）。

酵母 Atg1 複合体の構造的基盤（野田展生、山本 *Nat Struct Mol Biol* 2014）

Atg1-Atg13 複合体および Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 複合体の結晶構造を決定することで、オートファゴソーム形成の場である pre-autophagosomal structure の中核を形成する Atg1 複合体の構造基盤を明らかにした。次に Atg13 内の飢餓依存的脱リン酸化部位を網羅的に決定することで、脱リン酸化された Atg13 が、Atg1 および Atg17 と相互作用することで両者を繋ぎ留め、飢餓依存的に Atg1 複合体が形成されオートファジーが始動する分子機構を明らかにした。**領域内共同研究。**

選択的オートファジーレセプターの制御機構（中戸川 *J Cell Biol* 2014）

出芽酵母において、Hrr25 がレセプタータンパク質 Atg19 および Atg36 をリン酸化し、これらとアダプタータンパク質 Atg11 との相互作用を強化することで、Cvt 経路およびペキソファジーを正に制御することを明らかにした。

損傷リソソームの選択的オートファジー分解の発見（吉森 *EMBO J* 2013）

種々の原因により損傷を受けたリソソームが、選択的オートファジーの基質であることを発見した。さらに損傷リソソームに対する選択的オートファジーが、高尿酸血症性腎症の病態悪化を抑制していることを明らかにした。

細菌等を含んだエンドソームの認識機構（吉森、中戸川、齊藤、野田健司 *J Cell Biol* 2013）

バクテリアやある種の試薬をコートした人工ビーズによってエンドソーム膜が損傷を受けると、膜タンパク質のユビキチン化が起こり、そのユビキチンに Atg16L などのオートファジータンパク質がリクルートされることを示した。**領域内共同研究。**

公募研究

父性オルガネラ選択的オートファジーの新規制御因子の同定（佐藤美由紀 *Nat Cell Biol* 2018）

線虫の父性オルガネラ選択的オートファジーにおいて、オートファジーレセプター ALLO-1 とそれが IKKE-1（哺乳類の TBK1 や IKKε と相同なキナーゼ）によってリン酸化されることがオートファゴソーム膜の形成に必要であることを見出した。ALLO-1 はユビキチン化依存的に局在化し、それがオートファジー因子を局在化させることも判明した。

Atg に依存しないマイクロオートファジーの分子機構の解明（阪井、藤本豊士 *J Cell Biol* 2017）

出芽酵母において、マイクロオートファジーが生育炭素源の変換（ダイオーキシシフト）後に誘導される

こと、このマイクロオートファジーはオートファゴソーム形成に寄与する Atg タンパク質を必要とせず、ESCRT タンパク質に依存することを見いだした。また、ペルオキシソームに加えて、脂肪滴・液胞膜タンパク質もマイクロオートファジーで選択的に分解されることを明らかにした。**領域内共同研究。**

RNA/DNA を分解する新規オートファジーの分子機構の解明 (株田 *Nucleic Acids Res* 2015、*J Cell Sci* 2017、*RNA Biol* 2017、*Autophagy* 2016、2017)

RNA や DNA がリソソーム膜を直接透過する新しいタイプのオートファジーRNautophagy/DNautophagy (RDA) が基質選択性を有することと基質核酸認識配列の存在を明らかにし、核酸のリソソーム膜透過に必要な分子 SIDT2 の同定やその輸送経路を明らかにした。

酵母オートファジー始動因子の高次集積機構の解明 (山本、野田展生 *Dev Cell* 2016)

Atg1 複合体が Atg13 を介して繋がれることで高次会合体を形成すること、その結果オートファゴソーム形成の場である PAS が構築されることを明らかにした。**領域内共同研究。**

始動因子複合体による Atg9 小胞のリクルート機構の解明 (山本 *PNAS* 2015)

Atg13 の HORMA ドメインと物理的に相互作用する因子を探索し、それが Atg9 と直接結合し、Atg9 小胞を前オートファゴソーム構造体 (PAS) にリクルートすることを見出した。

リン脂質メチル化による選択的ミトコンドリア分解の制御 (岡本、中戸川 *EMBO J* 2015)

酵母の呼吸誘導型マイトファジーにおいて、リン脂質メチル化酵素 Opi3 が、マイトファジー受容体 Atg32 の発現誘導と Atg8 の脂質化に関与することを明らかにした。**領域内共同研究。**

研究項目 A02 : オートファジーの生理・病態

計画研究

選択的基質 p62 のスプライシングによる Keap1-Nrf2 システムの抑制 (小松 *Mol Cell Biol* 2018)

Keap1 との結合領域の一部を欠失した p62 スプライシングバリエーションは Keap1 との結合能力が失われており、p62 遺伝子の選択的スプライシングによって転写因子 Nrf2 の活性が負に制御されることを示した。

新規オートファジーバイオマーカーの発見 (斉木 *Sci Rep* 2017、*Neurol* 2018)

生体内化合物の網羅的探索から、パーキンソン病患者血漿/血清においてオートファジー誘導作用を持つ化合物を疾患バイオマーカー候補として報告した。**特許出願済。**

オートファゴソーム形成部位への脂質合成酵素集積の発見 (水島 *EMBO J* 2017)

オートファゴソーム形成過程で、ATG 因子群最上流の ULK 複合体がまず小胞体膜に局在し、次に PI3K 依存的に ATG9A 陽性の隔離膜構造体に局在することを見いだした。ULK 複合体が局在する小胞体膜上には、PI 合成酵素などの脂質合成酵素が蓄積し、オートファゴソーム形成に重要なドメインであることが示唆された。

オートファゴソーム内膜分解に及ぼす ATG 結合系の役割 (水島、小池 *Science* 2016)

リソソーム融合に引き続くオートファゴソーム内膜分解の生細胞での観察に成功した。さらに、オートファゴソーム SNARE タンパク質 Syntaxin17 をマーカーとして用いることで、ATG 結合系はオートファゴソームの閉鎖に必要であり、それによる外膜と内膜の切り離しがオートファゴソーム内膜の効率的分解に必要であることを示唆した。**領域内共同研究。**

オートファジー活性レポーターの開発 (水島、塚本 *Mol Cell* 2016)

オートファジー活性 (フラックス) を簡便かつ定量的に測定できる新規レポーター GFP-LC3-RFP-LC3 ΔG を開発した。本レポーターは動物個体内でも使用でき、マウスやゼブラフィッシュの受精卵、水晶体などで高い活性を認めた。さらに既承認薬ライブラリーから新規オートファジー誘導薬・阻害薬を同定した。方法と薬剤に関する**特許出願済**。**領域内共同研究。**

神経特異的 Atg5 レスキューマウスの全身網羅的解析 (水島、塚本、板倉 *Dev Cell* 2016)

オートファジー遺伝子 *Atg5* 欠損マウスは生後 1 日で死亡するが、神経細胞にのみ *Atg5* 遺伝子を再発現させると成獣まで生存できた。よって、*Atg5* 欠損マウスの新生仔期死亡は神経異常によるものである。このマウスは鉄吸収不全による貧血や性ホルモン低下を伴う性腺萎縮を呈するため、オートファジーの新しい生理機能が示唆された。**領域内共同研究。**

p62 による転写因子 Nrf2 活性化異常とがん代謝 (小松、和栗 *Nat Commun* 2016)

オートファジー選択的基質 p62 蓄積による転写因子 Nrf2 の異常活性化が肝細胞がんのプリンヌクレオチド合成やグルタチオン合成を促進させ、その結果肝細胞がんの増殖を促進することを見出した。さらに p62 を標的とした低分子化合物のスクリーニングを行い、p62 による Nrf2 活性化を抑制しがん細胞増殖を抑制する化合物を同定した。**領域内共同研究。**

オートファジー変異細胞の超微形態解析とフェリチン分解 (水島、齊藤 *J Cell Sci* 2014)

オートファゴソーム形成不全細胞の超微形態解析によって各 ATG 因子の膜動態への関与を網羅的に解析し、オートファジー研究の基盤を整備した。また、この解析で新規選択的基質としてフェリチンを同定し、恒常的

にオートファゴソーム形成部位に集積してリソソームへと運搬されることを見いだした。**領域内共同研究。**

オートファゴソーム-リソソーム融合の繋留因子 HOPS 複合体同定 (水島 *Mol Biol Cell* 2014)

オートファゴソームの SNARE 分子 Syntaxin17 と結合する分子を探索したところ、HOPS 複合体を同定した。HOPS 複合体の構成因子を欠損させると Syntaxin17 陽性のオートファゴソームが蓄積することから、これが繋留因子として必要であることが示された。

オメガソームの超微形態解析 (和栗、小松 *Mol Cell Biol* 2014)

超微形態解析を用いて小胞体由来の多数の極細管構造体がオメガソームを成して隔離膜に繋がり、膜供給に寄与することを示した。**領域内共同研究。**

選択的基質 p62 のリン酸化と Nrf2 活性化 (小松、和栗、吉森 *Mol Cell* 2013)

p62/Sqstm1 がリン酸化されるとユビキチンリガーゼアダプタータンパク質 Keap1 との結合親和性が著しく上昇し、Keap1 の標的である転写因子 Nrf2 が安定化し、Nrf2 の標的遺伝子である解毒酵素群、抗酸化タンパク質群の遺伝子発現が上昇することを見出した。さらに、ヒト肝細胞がんではリン酸化 p62 が異常蓄積しており恒常的に Nrf2 が活性化されており、肝がん細胞の微小環境下での生存を可能にしている。**領域内共同研究。**

公募研究

OPA1 によるミトコンドリア融合の分子機構の解明 (石原 *Nat Cell Biol* 2017)

ミトコンドリア内膜の融合因子 OPA1 の大量発現・精製系を構築し、カルジオリピンがもう一方の膜にある OPA1 と結合して膜融合を引き起こすことを見出した。OPA1 と膜脂質の両面の変化からミトコンドリア品質が検知・選別されていることがわかった。

オートファゴソーム形成によるミトコンドリア分裂 (神吉、阪井、吉森 *J Cell Biol* 2016)

オートファジーがミトコンドリアを選択的に分解する過程において、隔離膜伸長及びオートファゴソーム形成に同調してミトコンドリア分裂が起こるが、この分裂は Drp1 に依存しないことを明らかにした。**領域内共同研究。**

非アルコール性脂肪性肝疾患における Rubicon の役割 (竹原、吉森 *Hepatology* 2016)

高脂肪食摂取がオートファジー抑制因子 Rubicon を増加させ、それが肝脂肪蓄積と肝細胞死に寄与することを見いだした。**臨床と基礎の領域内共同研究。**

ALS 発症における OPTN と直鎖状ユビキチン鎖結合の意義 (徳永 *Nat Commun* 2016)

選択的オートファジーレセプターであるオプチニューリン (OPTN) の直鎖状ユビキチン鎖結合性喪失が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 発症に関わることを明らかにした

STX17 のミトコンドリア局在の機構と機能 (新崎、石原 *Dev Cell* 2014)

STX17 は栄養条件下においては小胞体、小胞体-ミトコンドリア接触部位、ミトコンドリアに局在し、Drp1 と協調してミトコンドリアの切断に寄与し、飢餓状態になると結合パートナーを Drp1 から Atg14L に変換し、オートファジーの促進に働くことを見いだした。**領域内共同研究。**

膵β細胞のアミロイド毒性除去とオートファジー (綿田、小池、吉森 *J Clin Invest* 2014)

ヒトの2型糖尿病の膵島にはアミロイドが沈着し膵β細胞機能不全と関与することが想定されていた。膵島アミロイド構成タンパク Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) の毒性にオートファジー機構が抑制的に作用していることを明らかにした。**臨床と基礎の領域内共同研究。**

特許出願 (8 件)

「オートファジー誘導剤」(斉木) 出願番号 2017-226641、出願日 2017 年 11 月 27 日 (国内)

「オートファジー阻害剤」(水島) 特許権・PCT/JP2017/023683、出願日 2017 年 6 月 28 日 (外国)

「オートファジー誘導剤」(水島) 特許権・PCT/JP2017/019848、出願日 2017 年 5 月 29 日 (外国)

「パーキンソン病の重症度判定方法」(斉木) 出願番号 2016-210465、出願日 2016 年 10 月 27 日 (国内)

「化合物又はその塩、及びパーキンソン病治療薬又は予防薬」(斉木) 出願番号 2013-091903、出願日 2016 年 7 月 7 日 (国内)

「パーキンソン病診断指標」(斉木) 出願番号 2016-017794、出願日 2016 年 2 月 2 日 (国内)

「オートファジーの測定に好適な融合タンパク質、前記融合タンパク質をコードする核酸、及びそれらの利用」(水島) 特許権・PCT/JP2015/064568、出願日 2015 年 5 月 21 日 (外国)

「異常核酸分解誘導剤」(株田) 特許権・特願 2014-209340、出願日 2014 年 10 月 10 日 (国内)

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したものの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

発表論文 合計 552 件（査読有 424 件、査読無 128 件）（以下に示す論文はすべて査読有り）

A01-1（計画・吉森保） 計 25 件（査読有 25 件、査読無 0 件）

- ▲Lu SL, Kawabata T, Cheng YL, Omori H, Hamasaki M, Kusaba T, Iwamoto R, Arimoto H, Noda T, Lin YS, *Yoshimori T. Endothelial cells are intrinsically defective in xenophagy of *Streptococcus pyogenes*. *PLoS Pathog.* 13, e1006444 (2017) doi: 10.1371/journal.ppat.1006444.
- Tanaka S, *Yoshimori T, (17 人中 16 番目) *Takehara T. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 64, 1994-2014 (2016) Epub 2016 Oct 21. doi: 10.1002/hep.28820.
- Imai K, Hao F, Fujita N, Tsuji Y, Oe Y, Araki Y, Hamasaki M, *Noda T, *Yoshimori T. Atg9A Trafficking Through the Recycling Endosomes is Required for Autophagosome Formation. *J Cell Sci.* 129, 3781-91 (2016) Epub 2016 Sep 1. doi: 10.1242/jcs.196196.
- Hasegawa J, Iwamoto R, Otomo T, Nezu A., Hamasaki M, *Yoshimori T. Autophagosome-Lysosome Fusion in Neurons Requires INPP5E, A Protein Associated with Joubert Syndrome. *EMBO J.* 35, 1853-67 (2016)
- Shibutani ST, Saitoh T, Nowag H, Münz C, Yoshimori T. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat Immunol.* 16, 1014-24 (2015) Epub 2015 Sep 18. doi: 10.1038/ni.3273
- Lamb CA, Yoshimori T, *Tooze SA., The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 14, 759-774. (2013)
- Fujita N, *Noda T, *Yoshimori T. (20 人中 20 番目) Recruitment of the autophagic machinery to endosomes during infection is mediated by ubiquitin. *J Cell Biol.* 203, 115-128. (2013)
- Maejima I, Takahashi A, Omori H, Kimura T, Takabatake Y, Saitoh T, Yamamoto A, Hamasaki M, Noda T, Isaka Y, *Yoshimori T., Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J.* 32, 2336-47. (2013)

A01-2（計画・中戸川仁） 計 22 件（査読有 10 件、査読無 12 件）

- *Nakatogawa, H., Mochida, K. Reticulophagy and nucleophagy: New findings and unsolved issues. *Autophagy.* 11:2377-2378 (2015).
- ▲Mochida K., Oikawa, Y., Kimura, Y., Kirisako, H., Hirano, H., Ohsumi, Y., *Nakatogawa, H. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus. *Nature.* 522:359-362 (2015).
- ▲*Nakatogawa, H. Hrr25: An emerging major player in selective autophagy regulation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Autophagy* 11:432-433 (2015).
- ▲Sakoh-Nakatogawa, M., Kirisako, H., *Nakatogawa, H., *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.* 589:744-749 (2015).
- ◎*Knorr, R.L., Nakatogawa, H., Ohsumi, Y., Lipowsky, R., Baumgart, T., *Dimova, R. Membrane morphology is actively transformed by covalent binding of the protein Atg8 to PE-lipids. *PLoS One* 9:e115357 (2014).
- ▲Tanaka, C., Tan, L.J., Mochida, K., Kirisako, H., Koizumi, M., Asai, E., Sakoh-Nakatogawa, M., Ohsumi, Y., *Nakatogawa, H. Hrr25 triggers selective autophagy-related pathways by phosphorylating receptor proteins. *J. Cell Biol.* 207:91-105 (2014).

A01-3（計画・野田展生） 計 32 件（査読有 25 件、査読無 7 件）

- ▲Yamaguchi, M., *Noda, N. N. (7 人中 7 番目) Atg7 activates an autophagy-essential ubiquitin-like protein Atg8 through multi-step recognition. *J. Mol. Biol.* 430, 249-257 (2018).
- ▲Yamasaki, A. and *Noda, N. N. Structural biology of the Cvt pathway. *J. Mol. Biol.* 429, 531-542 (2017).
- ▲Suzuki, H., Osawa, T., Fujioka, Y. and *Noda, N. N. Structural biology of the core autophagy machinery. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 43, 10-17 (2017).
- ◎▲Yamamoto, H., Fujioka, Y., Suzuki, S. W., Noshiro, D., Suzuki, H., Kondo-Kakuta, C., Kimura, Y., Hirano, H., Ando, T., *Noda, N. N. and *Ohsumi, Y. The intrinsically disordered protein Atg13 mediates supramolecular assembly of autophagy initiation complexes. *Dev. Cell* 38, 86-99 (2016).
- ◎▲Yamasaki, A., Watanabe, Y., Adachi, W., Suzuki, K., Matoba, K., Kirisako, H., Kumeta, H., Nakatogawa, H., Ohsumi, Y., Inagaki, F. and *Noda, N. N. Structural basis for receptor-mediated selective autophagy of aminopeptidase I aggregates. *Cell Rep.* 16, 19-27 (2016).
- ◎▲Wu, F., *Noda, N. N. (16 人中 15 番目), and *Zhang, H. Structural basis of the differential function of the two *C. elegans* Atg8 homologs, LGG-1 and LGG-2, in autophagy. *Mol. Cell* 60, 914-929 (2015).
- ◎▲Suzuki, H., Kaizuka, T., *Mizushima, N., *Noda, N. N. Structure of the Atg101-Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in autophagy initiation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 22: 572-580 (2015).
- ▲*Noda, N. N., *Inagaki, F. Mechanisms of autophagy. *Annu. Rev. Biophys.* 44, 101-122 (2015).
- ◎▲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.* 21:513-521 (2014).
- A02-1 (計画・水島昇 (分担: 塚本智史)) 計 67 件 (査読有 49 件、査読無 18 件)
- ▲Matsui, T., Jiang, P., Nakano, S., Sakamaki, Y., Yamamoto, H., *Mizushima, N. Autophagosomal YKT6 is required for fusion with lysosomes independently of syntaxin 17. *J Cell Biol* in press
 - ▲Tatsumi, T., *Itakura, E., *Tsukamoto, S. (11 人中 11 番目), Forced lipophagy reveals that lipid droplets are required for early embryonic development in mouse. *Development*. 154(4) (2018).
 - ▲Nishimura, T., Tamura, N., Kono, N., Shimanaka, Y., Arai, H., Yamamoto, H., *Mizushima, N. Autophagosome formation is initiated at phosphatidylinositol synthase-enriched ER subdomains. *EMBO J.* 36:1719-1735 (2017).
 - ▲Tsuboyama, K., Koyama-Honda, I., Sakamaki, Y., Koike, M., Morishita, H., *Mizushima, N. The ATG conjugation systems are important for degradation of the inner autophagosomal membrane. *Science* 354:1036-1041 (2016).
 - ▲Kaizuka, T., *Mizushima, N. (10 人中 10 番目), An autophagic flux probe that releases an internal control. *Mol. Cell* 64: 835-849 (2016).
 - ▲Yoshii, S.R., *Mizushima, N. (11 人中 11 番目) Systemic analysis of Atg5-null mice rescued from neonatal lethality by transgenic ATG5 expression in neurons. *Dev. Cell* 39: 116-130 (2016).
 - ▲Kaizuka, T., *Mizushima, N. Atg13 is essential for autophagy and cardiac development in mice. *Mol. Cell Biol.* 36: 585-595 (2015).
 - ▲Kishi-Itakura C, Koyama-Honda I, Itakura E, *Mizushima N. Ultrastructural analysis of autophagosome organization using mammalian autophagy-deficient cells. *J. Cell Sci.* 127:4089-4102 (2014).
 - ▲Jiang, P., Nishimura, T., Sakamaki, Y., Itakura, E., Hatta, T., Natsume, T., *Mizushima, N. The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. *Mol. Biol. Cell.* 25:1327-1337 (2014).
 - ▲*Tsukamoto, S. (8 人中 1 番目) Fluorescence-based visualization of autophagic activity predicts mouse embryo viability. *Sci. Rep.* 4:4533 (2014).
 - ▲Koyama-Honda, I., Itakura, E., Fujiwara, T.K., *Mizushima, N. Temporal analysis of recruitment of mammalian ATG proteins to the autophagosome formation site. *Autophagy* 9:1491-1499 (2013)
- A02-2 (計画・小松雅明 (分担: 和栗聡)) 計 70 件 (査読有 54 件、査読無 16 件)
- ◎▲Nahorski, MS., *Wood, CG, *Komatsu, M. (27 人中 26 番目), *Alkuraya FS. Biallelic *UFM1* and *UFC1* mutations expand the essential role of ubiquitylation in brain development. *Brain* in press.
 - ▲Kageyama, S., Saito, T., Obata, M., Koide, R.H., Ichimura, Y., *Komatsu, M. Negative regulation of the Keap1-Nrf2 pathway by a p62/Sqstm1 splicing variant. *Mol Cell Biol* 38:e00642-17 (2018)
 - ▲*Ueno, T., *Komatsu, M. Autophagy in the liver: functions in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14: 170-184 (2017).
 - ◎▲Muona, M., Waguri, S. (28 人中 26 番目). *Lehesjoki, AE., *Komatsu, M. (28 人中 28 番目). Biallelic Variants in *UBA5* Link Dysfunctional *UFM1* Ubiquitin-like Modifier Pathway to Severe Infantile-Onset Encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet* 99: 683-694 (2016).
 - ◎▲Saito, T., Waguri, S. (38 人中 34 番目). *Komatsu, M. (38 人中 38 番目). p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun* 7: 12030 (2016).
 - ▲Eino, A., Kageyama, S., Uemura, T., Annoh, H., Saito, T., Narita, I., *Waguri, S., *Komatsu, M. Sqstm1-GFP knock-in mice reveal dynamic actions of Sqstm1 during autophagy and under stress conditions in living cells. *J Cell Sci* 2015 128: 4453-4461 (2015).
 - ▲Kageyama, S., Sou, Y.S., Uemura, T., Kametaka, S., Saito, T., Ishimura, R., Kouno, T., Bedford, L., Mayer, R.J., Lee, MS., Yamamoto, M., Waguri, S., Tanaka, K., *Komatsu, M. Proteasome dysfunction activates autophagy and the Keap1-Nrf2 pathway. *J. Biol. Chem.* 289:24944-55 (2014).
 - ◎Lystad, AH., *Komatsu, M. (12 人中 11 番目), *Simonsen, A. Structural determinants in GABARAP required for the selective binding and recruitment of ALFY to LC3B-positive structures. *EMBO Rep.* 15:557-65 (2014).
 - Uemura, T., Yamamoto, M., Kametaka, A., Sou, Y.S., Yabashi, A., Yamada, A., Annoh, H., Kametaka, S., Komatsu, M., *Waguri, S. A cluster of thin tubular structures mediates transformation of the endoplasmic reticulum to autophagic isolation membrane. *Mol. Cell Biol.* 34:1695-706 (2014).
 - ◎Ichimura, Y., *Komatsu, M. (20 人中 20 番目). Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol. Cell* 51:618-631 (2013).
- A02-3 (計画・斉木臣二 (分担: 佐藤栄人)) 計 21 件 (査読有 12 件、査読無 9 件)
- ▲Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N. Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice. *Sci Rep* 8:2813 (2018)
 - ▲Fujimaki M, Saiki S*, Li Y, Kaga N, Taka H, Hatano T, Ishikawa KI, Oji Y, Mori A, Okuzumi A, Koinuma T, Ueno SI, Imamichi Y, Ueno T, Miura Y, Funayama M, Hattori N*. Serum caffeine and metabolites are reliable biomarkers of early Parkinson's disease. *Neurology* 9:e1-8 (2018)
 - ▲Saiki S (16 人中 1 番目), Hattori N. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient β -oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Sci Rep* 7:7328 (2017)
 - ▲Yamada D, Saiki S, Furuya N, Ishikawa KI, Imamichi Y, Kambe T, Fujimura T, Ueno T, Koike M, Sumiyoshi K, Hattori N. Ethambutol neutralizes lysosomes and causes lysosomal zinc accumulation. *Biochem Biophys Res Commun* 471:109-116 (2016)
 - ▲Hatano, T., Saiki, S., Okuzumi, A., Mohnhey, R.P., *Hattori, N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:295-301 (2016).
 - ▲*Amo, T., Saiki, S., Sawayama, T., Sato, S., Hattori, N.. Detailed analysis of mitochondrial respiratory chain defects caused by loss of PINK1. *Neurosci Lett* 580C:37-40 (2014)
 - ▲Fujimaki, T., Saiki, S., Tashiro, E., Yamada, D., Kitagawa, M., *Hattori, N., *Imoto, M.. Identification of licopyranocoumarin and glycyrrulol from herbal medicines as neuroprotective compounds for Parkinson's disease. *PLOS ONE* 9:e100395 (2014)
 - ▲Ishikawa KI, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. p150^{glued}-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLOS ONE* 9:e94645 (2014)

- A01 (公募・福田光則) 計 12 件 (査読有 7 件、査読無 5 件)
- ▲Kuchitsu, Y., Homma, Y., Fujita, N. *Fukuda, M. Rab7 knockout unveiled regulated autolysosome maturation induced by glutamine starvation. *J. Cell Sci.* (in press)
 - ▲*Fujita, N., Fukuda, M. (11 人中 10 番目), *Kiger, A. A. Genetic screen in Drosophila muscle identifies autophagy-mediated T-tubule remodeling and a Rab2 role in autophagy. *eLife* 6, e23367 (2017)
 - ▲Hirano, S., Uemura, T., Annoh, H., Fujita, N., Waguri, S., Itoh, T. *Fukuda, M. Differing susceptibility to autophagic degradation activity of two LC3-binding proteins: SQSTM1/p62 and TBC1D25/OATL1. *Autophagy* 12:312-326 (2016)
 - Matsui, T., Noguchi, K., *Fukuda, M. Dennd3 functions as a guanine nucleotide exchange factor for small GTPase Rab12 in mouse embryonic fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 289:13986-13995 (2014).
- A01 (公募・佐藤美由紀) 計 7 件 (査読有 2 件、査読無 5 件)
- ◎▲*Sato, M., Sato, K., Tomura, K., Kosako, H. & *Sato, K. The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Cell Biol* 20: 81-91 (2018).
 - ▲*Sato, M. & Sato, K. Monitoring of paternal mitochondrial degradation in *Caenorhabditis elegans*, in *Mitophagy*. (ed. N. Hattori) (Springer, 2017).
 - ▲*Sato, K. & Sato, M. Multiple ways to prevent transmission of paternal mitochondrial DNA for maternal inheritance in animals. *J Biochem* 162: 247-253 (2017).
 - *Zhang H, Chang JT, Guo B, Hansen M, Jia K, Kovács AL, Kumsta C, Lapierre LR, Legouis R, Lin L, Lu Q, Meléndez A, O'Rourke EJ, Sato K, Sato M, Wang X, Wu F. Guidelines for monitoring autophagy in *Caenorhabditis elegans*. *Autophagy* 11:9-27 (2015)
- A01 (公募・鈴木邦律) 計 9 件 (査読有 6 件、査読無 3 件)
- ▲Kawaoka, T., Ohnuki, S., Ohya, Y., *Suzuki, K. Morphometric analysis of autophagy-related structures in *Saccharomyces cerevisiae*. *Autophagy*, 13:2104-2110 (2017).
 - Hirata, E., Ohya, Y., *Suzuki, K. Atg4 plays an important role in efficient expansion of autophagic isolation membranes by cleaving lipidated Atg8 in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS ONE*, 12:e0181047 (2017).
 - Ngu, M., Hirata, E. *Suzuki, K. Visualization of Atg3 during autophagosome formation in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 290:8146-8153 (2015).
- A01 (公募・山本林) 計 7 件 (査読有 4 件、査読無 3 件)
- Yamamoto, H. (11 人中 1 番目), *Ohsumi, Y. The intrinsically disordered protein Atg13 mediates supramolecular assembly of autophagy initiation complexes. *Dev. Cell* 38:86-99 (2016)
 - *Yamamoto, H. (12 人中 1 番目), *Ohsumi, Y. The thermotolerant yeast *Kluyveromyces marxianus* is a useful organism for structural and biochemical studies of autophagy. *J. Biol. Chem.* 290:29506 (2015).
 - Suzuki, S.W., *Yamamoto, H. (7 人中 2 番目), *Ohsumi, Y. Atg13 HORMA domain recruits Atg9 vesicles during autophagosome formation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112:3350-3355 (2015)
 - Fujioka, Y.#, Suzuki, S.W.#, Yamamoto, H.#, (#equally contributed) Kondo-Kakuta, C., Kimura, Y., Hirano, H., Akada, R., Inagaki, F., *Ohsumi, Y., and *Noda, N.N. Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21:513-521 (2014)
- A01 (公募・藤本豊士) 計 3 件 (査読有 2 件、査読無 1 件)
- Takatori S, Tatematsu T, Cheng J, Matsumoto J, Akano T, *Fujimoto, T.: Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate-rich membrane domains in endosomes and lysosomes. *Traffic* 17: 154-167 (2016)
 - Iyoshi, S., Cheng, J., Tatematsu, T., Takatori, S., Taki, M., Yamamoto, Y., Salic, A., *Fujimoto, T.: Asymmetrical distribution of choline phospholipids revealed by click chemistry and freeze-fracture electron microscopy. *ACS Chem. Biol.* 9: 2217-2222 (2014)
- A01 (公募・阪井康能) 計 12 件 (査読有 11 件、査読無 1 件)
- ▲Oku, M., Maeda, Y., Kagohashi, Y., Kondo, T., Yamada M., Fujimoto, T., *Sakai Y. Evidence for ESCRT- and clathrin-dependent microautophagy. *J. Cell Biol.* 216: 3263-3274 (2017)
 - ▲Maeda, Y, Oku M., *Sakai, Y. Autophagy-independent function of Atg8 in lipid droplet dynamics in yeast. *J. Biochem.* 161: 339-348 (2017)
 - ▲Shiraishi, K., Oku M., Kawaguchi, K., Uchida, D., Yurimoto H., *Sakai Y. Yeast nitrogen utilization in the phyllosphere during plant lifespan under regulation of autophagy. *Sci. Rep.* 5: 9719 (2015).
 - ▲Maeda, Y, Oku M., *Sakai, Y. Defect of vacuolar putative lipase Atg15 accelerates degradation of lipid droplets through lipolysis. *Autophagy*, 11: 1247-1258 (2015)
 - Oku, M., Takano, Y., *Sakai Y. The emerging role of autophagy in peroxisome dynamics and lipid metabolism of phyllosphere microorganisms. *Front. Plant Sci.* 5: 81 (2014)
- A01 (公募・野田健司) 計 16 件 (査読有 13 件、査読無 3 件)
- ▲Ukai H, *Araki Y, *Noda T (6 人中 6 番目), (2018) Gtr/Ego-independent TORC1 activation is achieved through a glutamine-sensitive interaction with Pib2 on the vacuolar membrane. *PLoS Genet* 14: e1007334 (2018).
 - ▲Hao, F., *Noda T. (7 人中 7 番目), (2018) Rheb localized on the Golgi membrane activates lysosome-localized mTORC1 at the Golgi-lysosome contact site. *J Cell Sci.* 131, jcs.208017
 - ▲Hao, F., Itoh, T., Morita, E., Shirahama-Noda, K., Yoshimori, T., and *Noda T. (2016) The PtdIns3-phosphatase MTMR3 interacts with mTORC1 and suppresses its activity. *FEBS Lett.* 590, 161-173
 - Kira, S., Kumano, Y., Ukai, H., Takeda, E., Matsuura, A., and *Noda, T. (2015) Dynamic relocation of the TORC1-Gtr1/2-Ego1/2/3 complex is regulated by Gtr1 and Gtr2. *Mol Biol Cell.* 27, 382-396
- A01 (公募・岡本浩二) 計 10 件 (査読有 10 件、査読無 0 件)
- ▲Sakakibara, K., *Okamoto, K. (17 人中 17 番目) Phospholipid methylation controls Atg32-mediated mitophagy and Atg8 recycling. *EMBO J.* 34:2703-2719 (2015).
 - Eiyama, A., *Okamoto, K. Protein N-terminal acetylation by the NatA complex is critical for selective mitochondrial degradation. *J. Biol. Chem.* 290:25034-25044 (2015).
 - ▲Eiyama, A., *Okamoto, K. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in mammalian cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 33:95-101 (2015).
 - Liu, L., Sakakibara, K., Chen, Q., *Okamoto, K. Receptor-mediated mitophagy in yeast and mammalian systems. *Cell Res.* 24:787-795 (2014).
 - *Okamoto, K. Organellophagy: eliminating cellular building blocks via selective autophagy. *J. Cell Biol.*

205:435-445 (2014).

A01 (公募・潮田亮) 計 7 件 (査読有 7 件、査読無 0 件)

1. R. Ushioda, (14 人中 1 番目), *K. Nagata. Redox-assisted regulation of Ca²⁺ homeostasis in the endoplasmic reticulum by disulfide reductase ERdj5 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113(41): E6055 (2016)
2. K. Kawasaki, *R. Ushioda, S. Ito, K. Ikeda, Y. Masago & *K. Nagata: Deletion of the Collagen-specific Molecular Chaperone Hsp47 Causes Endoplasmic Reticulum Stress-mediated Apoptosis of Hepatic Stellate Cells. *J Biol Chem*. 290.3639-3646 (2015)

A01 (公募・後藤(山田)志野) 計 2 件 (査読有 1 件、査読無 1 件)

1. Goto-Yamada, S., Mano, S., Oikawa, K., Hosokawa, Y., Hara-Nishimura, I., *Nishimura M. Dynamics of the light-dependent transition of plant peroxisomes. *Plant Cell Physiol*. 56:1264-71 (2015)

A01 (公募・株田智弘) 計 11 件 (査読有 11 件、査読無 0 件)

1. ▲Contu, V.R., *Kabuta, T. (11 人中 11 番目) Lysosomal targeting of SIDT2 via multiple YxxΦ motifs is required for SIDT2 function in the process of RNautophagy. *J. Cell Sci*. 2017;130(17):2843-2853.
2. ▲Aizawa, S., Contu, V.R., Fujiwara, Y., Hase, K., Kikuchi, H., Kabuta, C., Wada, K., *Kabuta, T. Lysosomal membrane protein SIDT2 mediates the direct uptake of DNA by lysosomes. *Autophagy* 2017;13(1):218-222.
3. ▲Fujiwara, Y., Wada, K., *Kabuta, T. Lysosomal degradation of intracellular nucleic acids—multiple autophagic pathways. *J. Biochem*. 2017;161(2):145-154.
4. ▲Aizawa, S., Fujiwara, Y., Contu, V.R., Hase, K., Takahashi, M., Kikuchi, H., Kabuta, C., Wada, K., *Kabuta, T. Lysosomal putative RNA transporter SIDT2 mediates direct uptake of RNA by lysosomes. *Autophagy* 2016;12(3):565-578.
5. ▲Hase, K., Fujiwara, Y., Kikuchi, H., Aizawa, S., Hakuno, F., Takahashi, S., Wada, K., *Kabuta, T. RNautophagy/DNautophagy possesses selectivity for RNA/DNA substrates. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(13):6439-6449.

A02 (公募・矢野環) 計 6 件 (査読有 2 件、査読無 4 件)

1. *Yano, T. Kurata S. Elimination of Intracellular Bacteria by Autophagy. *Academic Press* ISBN: 978-0-12-405529-2 (2014) Chapter14: 203.210

A02 (公募・村松 一洋) 計 7 件 (査読有 6 件、査読無 1 件)

1. Ozawa T, Koide R, Nakata Y, Saitsu H., Matsumoto N, Takahashi K, Nakano I, Orimo S. A novel WDR45 mutation in a patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SEND). *Am J Med Genet A*. 164A(9):2388-90 (2014)
2. Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Ozono K, Saitsu H., Matsumoto N. De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. *J Hum Genet*. 59(5):292-5 (2014)

A02 (公募・藤本千里) 計 4 件 (査読有 4 件、査読無 0 件)

1. ▲*Fujimoto C. Iwasaki S. Urata S. Morishita H. Sakamaki Y. Fujioka M. Kondo K. Mizushima N. *Yamasoba T. Autophagy is essential for hearing in mice. *Cell Death Dis*. 2017

A02 (公募・齊藤達哉) 計 21 件 (査読有 15 件、査読無 6 件)

1. Sasai M, Sakaguchi N, Ma JS, Nakamura S, Kawabata T, Bando H, Lee Y, Saitoh T, Akira S, Iwasaki A, Standley DM, Yoshimori T, *Yamamoto M. Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. *Nat Immunol*. 18, 899-910. (2017)

A02 (公募・大村谷昌樹) 計 34 件 (査読有 34 件、査読無 0 件)

1. Sakata K, *Ohmuraya M. (16 人中 16 番目) Novel method to rescue a lethal phenotype through integration of target gene onto the X-chromosome. *Sci Rep*. 6:37200, 2016
2. Ozaki, N., *Ohmuraya, M. (11 人中 11 番目), Autophagy regulation in pancreatic acinar cells is independent of epidermal growth factor receptor signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 446:224-230, 2014.

A02 (公募・綿田裕孝) 計 18 件 (査読有 7 件、査読無 11 件)

1. ▲Osonoi Y, *Tomoya M, Kosuke A, Nakajima K, Masuyama A, Goto H, Nishida Y, Miyatsuka, T, Fujitani Y, Koike M, Mitsumata M, Watada H. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis. *Autophagy* 2018 in press.
2. ▲Kamitani M, *Miyatsuka T, Miura M, Azuma K, Suzuki L, Himuro M, Katahira T, Nishida Y, Fujitani Y, Watada H. Heterogeneity of autophagic status in pancreatic β cells under metabolic stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 ;496(2):328-334.
3. ▲Honda A, Komiya K, Hara A, Fukunaka A, Suzuki L, Miyatsuka T, Ogihara T, *Fujitani Y, *Watada H. Normal pancreatic β-cell function in mice with RIP-Cre-mediated inactivation of p62/SQSTM1. *Endocr J*. 2018 ;65(1):83-89.
4. ▲Yamamoto E, Uchida T, Abe H, Taka H, Fujimura T, Komiya K, Hara A, Ogihara T, Fujitani Y, Ueno T, Takeda S, *Watada H. Increased expression of ERp57/GRP58 is protective against pancreatic beta cell death caused by autophagic failure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 453(1):19-24.
5. ▲Shigihara N, *Fujitani Y, *Watada H. (19 人中 19 番目) Human IAPP-induced pancreatic β cell toxicity and its regulation by autophagy. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3634-44

A02 (公募・小池正人) 計 40 件 (査読有 38 件、査読無 2 件)

1. ▲Koike, M., Shibata, M., Sunabori, T., Yamaguchi, J., Sakimura, K., Komatsu, M., Tanaka, K., Uchiyama, Y. Purkinje cells are more vulnerable to the specific depletion of cathepsin D than to that of Atg7. *Am. J. Pathol*. 187:1586-1600 (2017).
2. ▲Sato, S., Koike, M., Funayama, M., Ezaki, J., Fukuda, T., Ueno, T., Uchiyama, Y., *Hattori, N. Lysosomal storage of subunit c of mitochondrial ATP synthase in brain-specific ATP13a2-deficient mice. *Am. J. Pathol*. 186:3074-3082 (2016)
3. Asano, T.#, Koike, M.#, (15 人中 2 番目) *Hattori, N., *Iwai, K. Iron induces mitochondrial damage that recruits parkin. *Neurosci. Lett*. 588:29-35 (2015).

A02 (公募・新崎恒平) 計 4 件 (査読有 4 件、査読無 0 件)

1. Arasaki, K., Mikami, Y., Shames, S.R., Inoue, H., Wakana, Y., and Tagaya, M. *Legionella* effector Lpg1137 shuts down ER-mitochondria communication through cleavage of syntaxin 17. *Nat Commun*. 8:15406. (2017).

2. Arasaki, K., (22人中1番目) *Tagaya, M. Role for the ancient SNARE syntaxin 17 in regulating mitochondrial division. *Dev. Cell* 32, 304-317 (2014).

A02 (公募・石原直忠) 計25件 (査読有16件、査読無9件)

1. T. Ban, T. Ishihara, H. Kohno, S. Saita, A. Ichimura, K. Maenaka, T. Oka, K. Mihara, and *N. Ishihara. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nat. Cell Biol.* 19: 856-863 (2017)

2. Ishihara T., *Ishihara N. (13人中13番目) . Dynamics of mtDNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development. *Mol. Cell Biol.* 35: 211-223 (2015)

3. Udagawa, O., *Ishihara N. (13人中13番目) Mitochondrial Fission Factor Drp1 Maintains Oocyte Quality via Dynamic Rearrangement of Multiple Organelles. *Curr. Biol.* 24: 2451-2458 (2014)

A02 (公募・津久井久美子) 計2件 (査読有1件、査読無1件)

1. Picazarri K, Nakada-Tsukui K., Tsuboi K, Miyamoto E, Watanabe N, Kawakami E and Nozaki T Atg8 is involved in endosomal and phagosomal acidification in the parasitic protist *Entamoeba histolytica*. *Cell. Microbiol.* 17:1510-1522 (2015)

A01 (公募・板倉英祐) 計5件 (査読有3件、査読無2件)

1. Tatsumi T, Takayama K, Ishii S, Yamamoto A, Hara T, Minami N, Miyasaka N, Kubota T, Matsuura A, *Itakura E. & *Tsukamoto S. Forced lipophagy reveals that lipid droplets are required for early embryonic development in mouse. *Development* 2018 Feb 23;145(4). doi: 10.1242/dev.161893.

2. Takayama K, Matsuura A, *Itakura E. Dissection of ubiquitinated protein degradation by basal autophagy. *FEBS Lett.* 2017 May;591(9):1199-1211

A01 (公募・和田洋) 計4件 (査読有2件、査読無2件)

1. Takahashi K, Mashima H, Miura K, Maeda D, Goto A, Goto T, Sun-Wada GH, Wada Y., and *Ohnishi H Disruption of small GTPase Rab7 exacerbates the severity of acute pancreatitis in experimental mouse models *Sci Rep* 7: 281 (2017)

2. *Wada Y., Sun-Wada GH, Kawamura N, and Yasukawa J Membrane dynamics in mammalian embryogenesis: Implication in signal regulation. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 108: 33-44. (2016)

A02 (公募・神吉智丈) 計7件 (査読有4件、査読無3件)

1. Fukuda, T., Kanki, T., Mechanisms and Physiological Roles of Mitophagy in Yeast. *Mol Cells.* 41(1):35-44 (2018).

2. ▲Yamashita, SI. Kanki, T. (11人中11番目) Mitochondrial division occurs concurrently with autophagosome formation but independently of Drp1 during mitophagy. *J Cell Biol.* 215(5): 649-665 (2016).

A02 (公募・朽津和幸) 計14件 (査読有12件、査読無2件)

1. Kurusu, T., Koyano, T., Kitahata, N., Kojima, M., Hanamata, S., Sakakibara, H., *Kuchitsu, K. Autophagy-mediated regulation of phytohormone metabolism during rice anther development. *Plant Signaling & Behavior* 12: e1365211 (2017)

2. Kurusu, T., *Kuchitsu, K. Autophagy, programmed cell death and reactive oxygen species in sexual reproduction in plants. *J. Plant Res.* 130: 491-499 (2017)

3. Kurusu, T., Hanamata, S., *Kuchitsu, K. Quantitative live cell imaging of autophagic flux and roles of autophagy in reproductive development in plants. *Bioimages* 24: 1-11 (2016)

A02 (公募・黒川峰夫) 計1件 (査読有1件、査読無0件)

1. Sumitomo Y, Koya J, Nakazaki K, Kataoka K, Tsuruta-Kishino T, Morita K, Sato T, Kurokawa M. Cytoprotective autophagy maintains leukemia-initiating cells in murine myeloid leukemia. *Blood* 128:1614-1624 (2016)

A02 (公募・田口恵子) 計2件 (査読有2件、査読無0件)

1. Taguchi K., *Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 system in cancer. *Front. Oncol.* 7: 85, 2017

A02 (公募・竹原徹郎) 計1件 (査読有1件、査読無0件)

1. Tanaka, S, *Takehara T. (17人中17番目) Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 64, 1994-2014 (2016).

A02 (公募・徳永文稔) 計11件 (査読有10件、査読無1件)

1. ©Omura H, Oikawa D., Nakane T, Kato K, Ishii R, Ishitani R, *Tokunaga F., and *Nureki O. Structural and functional analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. *Sci. Rep.* 6: 34756 (2016)

2. ©Nakazawa S, *Tokunaga F. (16人中16番目), Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Commun.* 7: 12547 (2016)

A02 (公募・平尾敦) 計7件 (査読有7件、査読無0件)

1. *Tadokoro Y, *Nakauchi N, *Hirao A. (17人中17番目), Spred1 safeguards hematopoietic homeostasis against diet-induced systemic stress. *Cell Stem Cell* 22: 713-725 (2018)

2. Ali MAE, *Hirao A. (15人中15番目) Functional dissection of hematopoietic stem cell populations with a stemness-monitoring system based on NS-GFP transgene expression. *Sci Rep.* 7:11442 (2017)

A02 (公募・森田英嗣) 計6件 (査読有6件、査読無0件)

1. Tabata K., Nara A., Omori H., *Morita E. Immuno-localization of ESCRT proteins in virus-infected cells by fluorescence and electron microscopy. *Methods in Molecular Biology.* in press (2018)

2. Tabata K., *Morita E. (12人中12番目), Unique Requirement for ESCRT Factors in Flavivirus Particle Formation on the Endoplasmic Reticulum. *Cell Reports.* 16(9):2339-2347 (2016)

書籍

1. 大隅良典監修、吉森保、水島昇、中戸川仁編集 「オートファジー 分子メカニズムの理解から病態の解明まで」 (The Frontiers in Life Sciences) 南山堂 2017年

2. 水島昇、吉森保 編集 「The オートファジー 研究者たちの集大成が見える最新ビジュアルテキスト」 (実験医学増刊 35巻15号) 羊土社 2017年

3. 水島昇、吉森保 編 「オートファジー: 生命をささえる細胞の自己分解システム (DOJIN BIOSCIENCE SERIES)」 化学同人 (2013)

アウトリーチ講演等 合計89件 新聞報道 合計195件

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

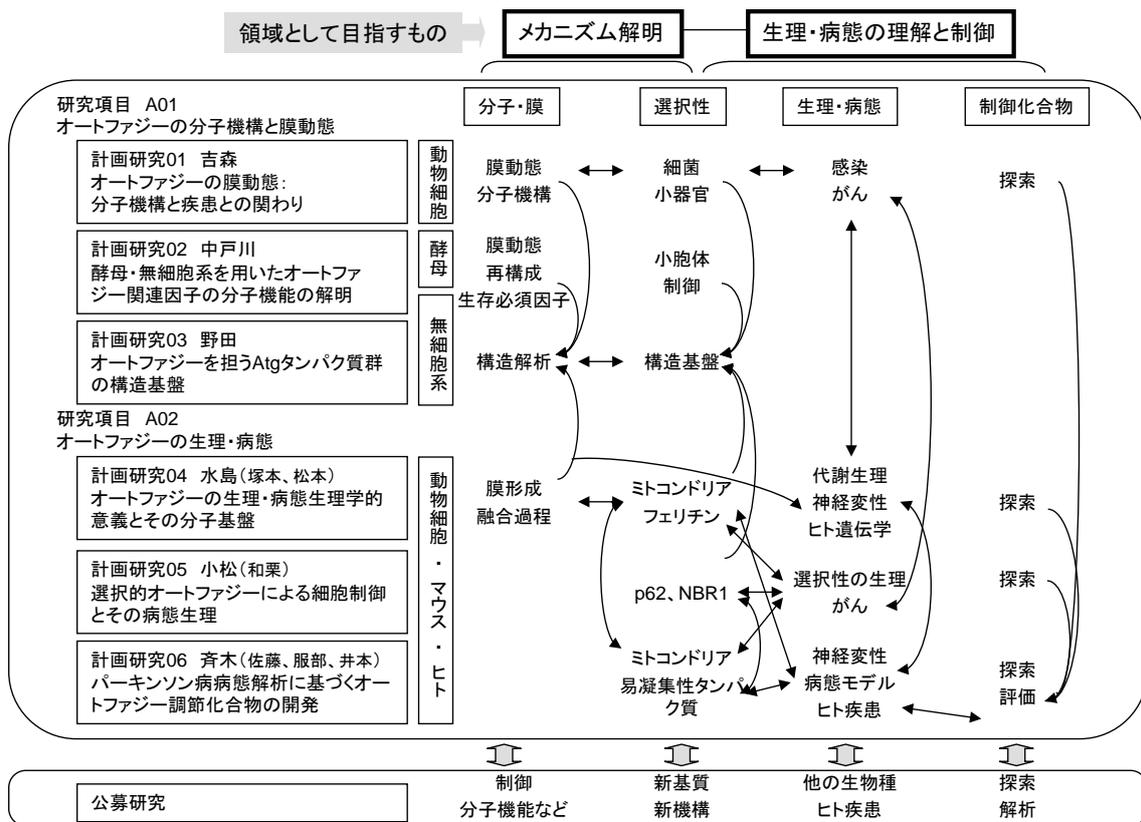


図2. 領域推進の研究組織と連携状況

研究組織全般

本領域では「A01：オートファジーの分子機構と膜動態」と「A02：オートファジーの生理・病態」の2つの項目を設定し、オートファジーを無細胞系からヒト疾患まで俯瞰的に扱った。研究組織と研究項目との関係は図2に示すとおりである。主にA01では、無細胞系～酵母～哺乳動物細胞を中心としてオートファジーの分子機構と膜動態の解析を行い、A02ではマウスモデルやヒト疾患の研究、オートファジー制御化合物探索を行った。この2つの項目は密接に関連するため、一部の研究は重複しながら有機的に連携させた。これに公募研究が平成26～27年度はA01が11件、A02が10件の計21件、平成28～29年度はA01が9件、A02が14件の計23件、合計44件が加わった。特に、計画班で十分にカバーされていないモデル生物を用いた研究、各種疾患研究が公募研究で十分に採択された。総括班では、総括班会議、班会議を通じた研究の調整、共有機器の管理等を行い領域の研究を支援した。さらに、平成27年度からは国際活動支援班が設置され、研究者の海外派遣、海外著名研究者の招請、海外共同研究者の短期および長期受入を行い、国際連携の構築や日本だけでは不十分な研究部分を補った。

領域内共同研究

領域内部では活発な共同研究が推進され、多くの成果を挙げた。実際に領域内共同研究として論文発表に至ったものは以下の通りである（合計41件）。

- 血管平滑筋におけるオートファジー欠損の形態学的評価（綿田・小池）（*Autophagy* in press）
- リポファジーを利用した受精卵における脂肪滴の役割の解明（板倉・塚本）（*Development* 2018）
- 内耳機能におけるオートファジーの意義の解析（藤本千里・水島）（*Cell Death Dis* 2017）
- 内皮細胞のA群連鎖球菌に対するオートファジー減弱効果（野田健司・吉森）（*PLoS Pathog* 2017）
- Rab2によるオートファゴソームとリソソームの融合制御機構の解明（福田・水島）（*eLife* 2017）
- プルキンエ細胞死におけるオートファジー・リソソーム系の意義（小池・小松）（*Am J Pathol* 2017）
- オートファジー内膜分解におけるATG結合系の意義（水島・小池）（*Science* 2016）
- 新規オートファジーフラックスレポーターの開発（水島・塚本）（*Mol Cell* 2016）
- 神経系特異的オートファジー回復マウスの解析（水島・塚本・板倉）（*Dev Cell* 2016）

液胞酵素 Ape1 の選択的オートファジーの機構の解明 (野田展生・中戸川・鈴木) (**Cell Rep** 2016)
 UBA5 をコードする遺伝子変異と遺伝性発達障害 (小松・和栗) (**AJHG** 2016)
 選択的基質 p62 による転写因子 Nrf2 活性化異常とがん代謝 (小松・和栗) (**Nat Commun** 2016)
 MTMR3 による m TORC1 不活性化とオートファジー誘導 (野田健司・吉森) (**FEBS Lett** 2016)
 オートファジータンパク質 Atg9a 内の輸送モチーフの発見 (野田健司・吉森) (**J Cell Sci** 2016)
 OATL1 のオートファゴソーム外膜への局在化機構の解明 (福田・和栗) (**Autophagy** 2016)
 リソソーム膜上亜鉛トランスポーターのリソソーム酸性化機構の検討 (斉木・小池) (**BBRC** 2016)
 リソソーム膜タンパク質 Atp13a2 の神経系特異的欠損マウス解析 (佐藤栄人・小池) (**Am J Pathol** 2016)
 マイトファジーにおける Drp1 非依存的ミトコンドリア分裂 (神吉・阪井・吉森) (**J Cell Biol** 2016)
 非アルコール性脂肪性肝疾患における Rubicon の役割 (吉森・竹原) (**Hepatology** 2016)
 オートファジー誘導 Atg1 複合体の高次会合体形成機構の解明 (野田展生・山本) (**Dev Cell** 2015)
 オートファジー因子の構造解析への耐熱性酵母の応用 (野田展生・山本) (**J Biol Chem** 2015)
 p62 モニタリングマウスの開発と解析 (小松・和栗) (**J Cell Sci** 2015)
 Atg8 ホモログの脱脂質化反応に関する研究 (中戸川・岡本) (**EMBO J** 2015)
 哺乳類オートファジー因子 Atg13-Atg101 の構造解析 (野田展生・水島) (**Nat Struct Mol Biol** 2015)
 心筋形成におけるミトコンドリア DNA の配置と分裂の意義 (石原・水島) (**Mol Cell Biol** 2015)
 出芽酵母 Atg3 の機能解析 (鈴木・中戸川) (**J Biol Chem** 2015、**FEBS Lett** 2015)
 神経変性疾患関連エンドソーム・リソソームタンパク質の動態に関する超微形態観察 (斉木・小池) (**FEBS Lett** 2015、**PLoS One** 2014)
 酵母 *Pichia pastoris* マイトファジー因子 Atg32 の発現制御機構 (神吉・阪井) (**J Cell Sci** 2014)
 細菌感染時のオートファジー装置のエンドソームへの召集機構 (中戸川・齊藤・野田健司・吉森) (**J Cell Biol** 2014)
 オートファジー誘導 Atg1 複合体形成機構の解析 (野田展生・山本) (**Nat Struct Mol Biol** 2014)
 受精卵のミトコンドリア品質管理におけるミトコンドリア分裂の意義 (石原・水島) (**Curr Biol** 2014)
 受精によって誘導されるオートファジーの制御機構の解析 (水島・塚本) (**Biol Reprod** 2014)
 ATG9A、ATG14 遺伝子欠損細胞の解析 (水島・齊藤) (**J Cell Sci** 2014)
 隔離膜形成における管状構造体の同定とその動態解析 (和栗・小松) (**Mol Cell Biol** 2014)
 プロテアソーム機能障害に応答したオートファジーの動態解析 (小松・和栗) (**J Biol Chem** 2014)
 酵母オートファジー活性調節因子のスクリーニング (野田健司・吉森) (**Autophagy** 2014)
 Syntaxin17 によるミトコンドリア分裂の制御機構 (新崎・石原) (**Dev Cell** 2014)
 膵β細胞におけるヒト IAPP 発現とオートファジー不全による細胞障害機構の解明 (綿田・小池・吉森) (**J Clin Invest** 2014)
 選択的オートファジーに連動した転写因子 Nrf2 活性化機構 (小松・和栗・吉森) (**Mol Cell** 2013)

この他にも 38 件の共同研究が進行中であり、その多くが将来的には論文発表に至ると考えられる。これらの多くの領域内共同研究は、領域として班会議やホームページで密接な連携をとり、積極的な共同研究を推奨した成果であると考えられる。単なる個人研究者の集合以上の成果が得られたと判断される。

班会議・国際会議

総括班では次の班会議・国際会議を開催し、領域内の情報交換、共同研究構築、国際連携、若手育成を図り、十分な成果をあげたと考えられる。第 1～4 回班会議はオートファジー研究会と共催としてオープン形式とし、第 2～4 回班会議では若手の会も開催した。第 5 回班会議は同年に国際会議を開催したため、班会議のみとした。

第 1 回班会議 (平成 25 年 12 月) : 参加者 172 名、口頭発表 48 題、ポスター 55 題

第 2 回班会議 (平成 26 年 11 月) : 参加者 161 名、口頭発表 36 題、若手発表 18 題、ポスター 46 題

第 3 回班会議 (平成 27 年 11 月) : 参加者 179 名、口頭発表 39 題、若手発表 18 題、ポスター 60 題

第 4 回班会議 (平成 28 年 11 月) : 参加者 210 名、口頭発表 42 題、若手発表 22 題、ポスター 80 題

第 5 回班会議 (平成 29 年 11 月) : 参加者 111 名、口頭発表 29 題

第 8 回オートファジーに関する国際会議 (平成 29 年 5 月 29 日～6 月 1 日) : 参加者 353 名 (日本 158 名、海外 195 名)、講演 44 題、ポスター 168 題

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

総括班で設置した共通設備

- 高解像度 4D イメージシステムおよびリアルタイムコンフォーカル顕微鏡（ニポウディスク顕微鏡ユニット）（東京大学）：領域全体の効率的な研究支援として設置され、生細胞におけるオートファジーの膜動態のダイナミクス研究などに計画研究および公募研究の班員が使用した。

計画研究で設置した主な設備

- 共焦点イメージサイトメーター（大阪大学）：多検体スクリーニングに特化した共焦点レーザー顕微鏡で、siRNA スクリーニング等に使用した。
- RevolutionXD 共焦点レーザー顕微鏡システム（大阪大学）：高速で2色以上の蛍光を同時撮影可能なシステムとして、オートファゴソーム形成過程時のオートファジータンパク質の挙動の追跡に活用した。Mosaic 光刺激システム及び Mosaic 用レーザー他一式（大阪大学）：特定部位にレーザーを照射し蛍光タンパク質の蛍光を変化させるための装置。選択的オートファジーにおける基質の動態観察に用いた。
- 倒立型リサーチ顕微鏡オリンパス IX83 システム（東京工業大学）：オートファジー関連タンパク質の細胞内動態の解析に高頻度で使用した。
- クロマトグラフィーシステム（NGC Quest10 plus および AKTAprime plus）（微生物化学研究所）：構造解析のための Atg 蛋白質の精製に高頻度で使用した。
- 蛋白結晶化分注システム Crystal Gryphon LCP（微生物化学研究所）：膜蛋白質を含めた Atg 蛋白質全般の結晶化スクリーニングに高頻度で使用した。
- フリーズ超低温槽（微生物化学研究所）：Atg 蛋白質や微生物の凍結保存のために日常的に使用。
- BD FACS Aria II セルソーター（新潟大学）：オートファゴソーム膜局在タンパク質 GATE-16 に関連した赤血球分化解析やゲノム編集法による遺伝子欠損細胞の細胞選別に使用した。
- マルチモードプレートリーダー EnSpire（新潟大学）：プロテアソームの酵素活性測定、ケトン体測定、レポーターアッセイ、呼吸活性測定などの生化学的実験で日常的に使用した。
- フロア型超遠心機（東京大学）：オートファジー膜構造体やタンパク質の精製などに高頻度で使用した。
- ルミノ・イメージアナライザー（東京大学）：新規に開発したオートファジー活性測定方法の測定機器として利用しており、薬剤スクリーニングなどにも使用した。
- ゼブラフィッシュ飼育集合水槽システム（東京大学）：オートファジー関連細胞内分解のメカニズム解析を目指した遺伝学スクリーニングを行った。
- ProFlex PCR システム（東京大学）：遺伝子発現解析等に高頻度で使用した。
- 蛍光マイクロインジェクションシステム（大阪大学）：蛍光タグをつけた凝集性タンパク質を細胞へインジェクションし、オートファジーの役割を調べた。
- 超解像用特注光学系（大阪大学）：細胞内の様々なオルガネラのコンタクトサイトのオートファジーへの影響などを詳細に観察するために使用した。
- GE ヘルスケア社製半導体光源搭載高解像度蛍光顕微鏡システム（東京工業大学）：出芽酵母細胞のオートファゴソームの高精細形態観察に使用した。

公募研究で設置した主な設備

スーパーエレクトロポレーター NEPA21-S（京都産業大学）、微量高速冷却遠心機（群馬大学）、細胞破砕機・マルチビーズショッカー（東京工業大学）、シールセーフラック（順天堂大学）、微量分光高度計 NP80-TOUCH Imlpen（国立精神・神経医療研究センター）、フローサイトメーター CytoFLEX（千葉大学）、超低温槽（東北大学）などが購入され、高頻度に利用された。

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

（１）主要な物品明細（計画研究において購入した主要な物品（設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。）について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。）

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関	
25	高解像度4D 蛍光イメージ ングシステム	GEヘルスケア社製 DeltaVisionElite	1式	29,998,500	29,998,500	東京大学	
	コンフォーカ ルスキャナユ ニット	モレキュラーデバ イスジャパン社製 CSU-MDJ	1式	18,994,500	18,994,500	東京大学	
	共焦点イメー ジサイトメー ター	横河電機（株） CQI-SPI3	1式	15,746,400	15,746,400	大阪大学	
	セルソーター RevolutionXD	BD FACS AriaII iQ Core・XD-IX83	1式	14,994,000	14,994,000	新潟大学	
	共焦点レーザ ー顕微鏡シス テム		1式	10,905,300	10,905,300	大阪大学	
	倒立型リサー チ顕微鏡	オリンパス IX83 システム 一式	1式	8,827,560	8,827,560	東京工業大学	
	フロア型超遠 心機	ベックマンコー ルターOptima XE-90	1式	7,406,700	7,406,700	東京大学	
	マルチモード プレートリー ダー	Perkin Elmer EnSpire	1式	4,998,000	4,998,000	新潟大学	
	クロマトグラ フィーシステ ム	Bio-rad NGC Quest 10 plus	1式	4,809,000	4,809,000	微生物化学研究会	
	セルアナライ ザー	ソニー社製 EC800	1台	4,557,000	4,557,000	東京大学	
	ゼブラフィッ シュ飼育集合 水槽	イワキ社製 ITS- 1655W-N590435	1式	4,410,000	4,410,000	東京大学	
	Mosaic 光刺激 システム	オリンパス（株） MM-7206-0L	1式	4,116,000	4,116,000	大阪大学	
	ルミノイメー ジアナライザ ー	GEヘルスケアジャ パン社製 Image QuantLAS4000mini	1式	4,011,000	4,011,000	東京大学	
	26	バイオハザ ード対策用キャ ビネット	日立アプライアン ス SCV-1308EC II A2	1式	1,296,000	1,296,000	大阪大学
	27	超解像用特注 光学系	アンドール・テク ノロジーSR03-WD	1式	10,368,000	10,368,000	大阪大学
蛍光マイクロ インジェクシ ョンシステム		エッペンドルフ 2232000.028 一式	1式	4,800,000	4,800,000	大阪大学	
クロマトグラ フィーシステ ム		Bio-rad NGC Quest 10	1式	3,996,000	3,996,000	微生物化学研究会	
ケミルミノイ メージングシ ステム		ビルバー・ルー マットシャ FUSION- SOLO.7S	1式	3,800,520	3,800,520	東京大学	

28	蛋白結晶化分注システム (合算) 高解像度蛍光顕微鏡システム	Crystal Gryphon LCP 620-1000-21EX GE ヘルスケア社製	1 式	13,456,800	13,456,800 (6,728,400)	微生物化学研究会
		DeltaVision Elite	1 式	9,000,000	9,000,000	東京工業大学
29	マイクロチップ電気泳動装置	島津製作所製 MCE-202 MultiNA	1 式	3,456,000	3,456,000	東京大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成25年度】						
・旅費						
国際学会参加旅費	1,243,420 円	Buenos Aires Conference 2013 で成果発表・情報収集 (水島)				
国際学会参加旅費	893,560 円	Gordon Research Conference で成果発表・情報収集 (水島)				
国際学会参加旅費	849,577 円	Gordon Research Seminar, Gordon Research Conference に 2 名参加し成果発表・情報収集 (小松)				
国際学会参加旅費	433,830 円	第 3 回日中オートファジーシンポジウムに 2 名参加して研究発表・情報収集 (吉森)				
班会議招聘・参加旅費	310,400 円	第 1 回班会議に外部評価員を 6 名招聘 (総括班)				
・人件費・謝金						
研究員等人件費	6,758,777 円	研究推進のため研究員 2 名、技術員 2 名雇用 (水島)				
研究員等人件費	4,524,623 円	研究推進のために技術員 2 名雇用 (小松)				
研究員等人件費	2,950,689 円	研究推進のために研究員 1 名雇用 (中戸川)				
研究員等人件費	2,703,069 円	研究推進のために研究員 1 名雇用 (野田)				
総括班支援員人件費	1,674,541 円	総括班業務の支援員を 1 名雇用 (総括班)				
・その他						
動物施設利用料	3,490,644 円	マウス飼育のため (水島) (計画班)				
班会議会場費	1,399,180 円	第 1 回班会議会場費 (総括班)				
【平成26年度】						
・旅費						
班会議参加旅費	1,038,500 円	第 2 回班会議に 14 名参加して成果発表・情報収集 (吉森)				
国際学会参加旅費	1,035,520 円	Gordon Research Conference、7th International Symposium on Autophagy 2015 に 1 名参加して研究発表・情報収集 (吉森)				
国際学会参加旅費	555,986 円	Keystone Symposium に 2 名参加し成果発表・情報収集 (水島)				
班会議招聘・参加旅費	286,260 円	第 2 回「オートファジー」班会議に外部評価委員を 2 名招聘、1 名参加して成果発表・情報収集 (総括班)				
・人件費・謝金						
研究員等人件費	9,303,118 円	研究推進のため研究員 2 名、技術員 3 名雇用 (水島)				
研究員等人件費	7,784,400 円	研究推進のために研究員 2 名雇用 (野田)				
研究員等人件費	7,158,834 円	研究推進のため技術補佐員 2 名、アルバイト 1 名雇用 (吉森)				
研究員等人件費	5,677,832 円	研究推進のために研究員 1 名、RA 8 名を雇用 (中戸川)				
研究員等人件費	5,643,806 円	研究推進のために研究員 1 名を雇用 (小松)				
総括班支援員人件費	2,545,124 円	総括班業務の支援員を 1 名雇用 (総括班)				
・その他						
動物施設利用料	4,884,868 円	マウス飼育のため (水島)				
動物施設利用料	3,134,502 円	マウス飼育のため (小松)				
【平成27年度】						
・旅費						
国際学会参加旅費	856,080 円	Gordon Research Conference で 1 名研究発表・情報収集 (吉森)				
国際学会参加旅費	816,240 円	Gordon Research Conference、Albert Einstein College of Medicine 共同研究打ち合わせ・セミナー (水島)				
研究打合せ旅費	613,010 円	ウメオ大学にて 1 名が研究打合せ・情報収集 (吉森)				
国際学会参加旅費	506,264 円	International Conference on the Lens で成果発表 (水島)				
班会議参加旅費	489,960 円	第 3 回班会議に 7 名参加、成果発表・情報収集 (水島)				
班会議招聘旅費	261,310 円	第 3 回新学術班会議に外部評価委員 6 名招聘 (総括班)				
・人件費・謝金						
研究員等人件費	11,461,712 円	研究推進のためにポストドク 2 名、技術員 3 名を雇用 (水島)				
研究員等人件費	8,243,760 円	研究推進のために研究員 2 名雇用 (野田)				
研究員等人件費	6,987,464 円	研究推進のため技術補佐員 2 名、アルバイト 1 名雇用 (吉森)				
研究員等人件費	6,251,673 円	研究推進のために研究員 1 名を雇用 (小松)				

研究員等人件費	4,882,556 円	研究推進のために研究員 1 名、RA 7 名を雇用 (中戸川)
総括班員人件費	2,565,181 円	総括班業務の支援員を 1 名雇用 (総括班)
研究員等人件費	1,094,196 円	研究推進のためにケニアからポスドク 1 名を雇用 (国際)
・その他		
動物施設利用料	4,091,803 円	マウス飼育のため (小松)
電子顕微鏡移転作業	2,444,380 円	JEM-1010 の導入のため (水島)
班会議開催費	999,906 円	第 3 回班会議会場費用 (総括班)
【平成 28 年度】		
・旅費		
国内研究会参加旅費	1,510,880 円	オートファジー研究会第 1 回若手セミナーを開催し 16 名招聘、28 名参加し成果発表・情報収集 (吉森)
共同研究招聘旅費	615,040 円	オートファジー研究に関する共同研究 (フィンランド) (国際)
班会議参加旅費	491,560 円	第 4 回班会議に 9 名参加し成果発表・情報収集 (水島)
総括班会議招聘旅費	321,080 円	第 4 回班会議および総括班会議に外部評価委員 8 名招聘 (総括班)
・人件費・謝金		
研究員等人件費	16,264,256 円	研究推進のために研究員 2 名、ポスドク 1 名を雇用 (小松)
研究員等人件費	9,077,758 円	研究推進のために研究員 1 名、業務支援員 1 名、RA 11 名を雇用 (中戸川)
研究員等人件費	8,436,910 円	研究推進のためポスドク 1 名、技術員 3 名を雇用 (水島)
研究員等人件費	7,214,523 円	研究推進のため技術補佐員 2 名、アルバイト 1 名を雇用 (吉森)
研究員等人件費	5,029,402 円	研究推進のためにケニアからポスドク 1 名を雇用 (国際)
研究員等人件費	4,304,835 円	研究推進のために研究員 1 名雇用 (野田)
総括班支援員人件費	2,669,133 円	総括班業務の支援員を 1 名雇用 (総括班)
研究員等人件費	1,842,624 円	研究推進のためにドイツからポスドク 1 名を雇用 (国際)
・その他		
機器利用料	12,960,000 円	電子顕微鏡サンプル調整のため高圧凍結装置をレンタル (吉森)
動物施設利用料	4,756,826 円	マウス飼育のため (水島)
動物施設利用料	4,633,620 円	マウス飼育のため (小松)
総括班会議開催費	1,788,000 円	第 4 回新学術班会議会場費用・シャトルバス (総括班)
【平成 29 年度】		
・旅費		
国際学会招聘旅費	2,376,373 円	第 8 回オートファジーに関する国際会議外国人 9 名招聘 (国際)
国際学会等参加旅費	922,960 円	キール大学ほか 3 か所にて 1 名が研究発表・情報収集 (吉森)
共同研究打合せ旅費	869,370 円	ヘルシンキ大学、チューリッヒ大学にて共同研究打合せ (国際)
国際学会参加旅費	816,954 円	第 8 回オートファジーに関する国際会議に 6 名参加し成果発表・情報収集 (総括班)
国内学会参加旅費	599,340 円	ConBio2017 に 8 名参加し成果発表・情報収集 (水島)
国際学会参加旅費	597,380 円	International Congress of Cell Biology 2018 に 1 名が参加し研究発表・情報収集 (吉森)
国際学会招聘旅費	585,340 円	第 8 回オートファジーに関する国際会議 (ISA) に外部評価委員 5 名招聘 (総括班)
・人件費・謝金		
研究員等人件費	13,335,497 円	研究推進のために研究員 2 名を雇用 (小松)
研究員等人件費	11,946,335 円	研究推進のためにポスドク 2 名、技術員 1 名を雇用 (水島)
研究員等人件費	8,985,181 円	研究推進のために研究員 1 名、業務支援員 1 名、RA 8 名を雇用 (中戸川)
研究員等人件費	5,052,405 円	研究推進のためにケニアからポスドク 1 名を雇用 (国際)
研究員等人件費	4,200,000 円	研究推進のためバングラディッシュからポスドク 1 名雇用 (国際)
研究員等人件費	3,632,265 円	研究推進のためスペインからポスドク 1 名を雇用 (国際)
研究員等人件費	3,134,758 円	研究推進のために特任助教 1 名、技術補佐員 2 名、アルバイト 1 名を雇用 (吉森)
総括班支援員人件費	2,032,927 円	総括班業務の支援員を 1 名雇用 (総括班)
・その他		
国際会議開催費	7,390,541 円	第 8 回オートファジーに関する国際会議会場費用・シャトルバス・抄録集印刷費 (総括班)
動物施設利用料	5,018,677 円	マウス飼育のため (水島)
動物施設利用料	4,774,706 円	マウス飼育のため (小松)

(3) 最終年度 (平成 29 年度) の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当無し

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

オートファジー研究領域自身へのインパクト

本領域の5年間の研究によって、オートファジーのメカニズム、生理機能、病態との関係に関する研究において大きな進展があった。その結果、今後は個々の分子機能の実体の解明や疾患制御への試みなどに特化した研究の必要性も明確になった。さらに、公募研究を中心とした広がりによって、マクロオートファジー以外のオートファジー（マイクロオートファジーや膜透過型オートファジー）の多様性やATG因子の非オートファジー機能など、本領域の扱った対象が従来の概念を超えるものであることも明らかになった。これらの成果により、今後の本研究領域の課題が明確になった。

研究マテリアル・プロトコルの整備

本領域の研究では多くの研究資材が開発された。CRISPR-Cas9技術によってオートファジー遺伝子を欠損した培養細胞やマウスなどが多数作製された。これらは研究者の所属する機関から直接分与されたり、理研バイオリソースセンターやAddgeneを介して分与されたりしている。オートファジーの活性を測定できるレポーターも本領域で開発され、同様に多くの研究者に分与されている。これらのマテリアルはオートファジーの研究を行う上で非常に有用なツールであり、分野の成長に大きく貢献していると考えられる。

一方、このようなツールを用いてもオートファジーの実験は複雑で、一般研究者には敷居が高いものが多い。そこで、基本となるオートファジー関連プロトコルを領域で作製し、領域ホームページで無料公開した。英文で作製したため、日本国内だけではなく海外からも閲覧されている。優れた成果とともに、方法論においても日本のオートファジー研究が世界のスタンダードとなりうると考えられる。

研究コミュニティの確立

本領域の班会議はオートファジー研究会と合同で行った。班員による発表は義務化しているが、班員以外の発表も多数あった。実質的に、日本のオートファジー研究者を結集させることができ、オートファジーコミュニティの確立に大きく貢献した。結果として多くの共同研究による質の高い研究成果が生まれ、その効果は今後も続くと考えられる。

その他の関連分野への波及効果

オートファジーが関連する生命現象や病態は多岐にわたる。例えば、**神経科学、発生学、代謝学、感染・免疫学、寄生虫学、腫瘍学、植物学**などが含まれ。さらに、**ソフトマター物理学、情報科学**などの新しい連携もある。大隅博士のノーベル賞受賞も契機となって、医学との関連も一段と注目を集めている。実際、臨床医学や創薬の分野からも研究者が多く参入してきている。**班会議・オートファジー研究会を公開しているために、製薬企業からの参加も増えている**。本領域はこれらの分野へ波及効果を示していると考えられる。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

研究領域内での若手研究者育成の取組

班会議およびオートファジー研究会

本領域では班会議は**班員だけのクローズド会議とせず、オートファジー研究会と合同で開催するオープン形式とした**。それによって班員の研究室の若手研究者や、関連分野の若手研究者が積極的に参加できるようになり、若手研究者間および若手とシニア間の交流が広がった。班会議ではポスター発表も行い、その数は第1回 55 件、第2回 46 件、第3回 60 件、第4回 80 件であった。会場では若手が熱心に議論を交わしており、若手育成に貢献した。

若手の会

さらなる若手育成を目指し、第2回、第3回、第4回班会議では班会議前日に**大学院生とポスドクによる「若手の会」**を開催した。企画・発表はすべて若手による。ここでは約 20～30 題の若手による口頭発表があり、互いの発表に対して熱心な討議がなされた。本領域の次世代研究者の育成に有用であったと考えている。

オートファジーフォーラム

本領域のホームページでは、オートファジー研究領域の論文を紹介するウェブサイト「オートファジーフォーラム」を設置しており、班員の論文が雑誌に受理された場合は、基本的には筆頭著者が論文を紹介することになっている。現在のところ 107 件の論文が紹介されており、これらの**ほとんどは若手研究者による投稿**である。

若手研究者の昇進・就職等

研究代表者およびグループの若手研究者・大学院生が本領域の研究を行うことによって昇進、就職などにつながっている。

研究代表者

計画研究の中戸川仁班員（領域発足時は東京工業大学フロンティア研究機構特任准教授）が 2014 年 6 月に同大学・大学院生命理工学研究科・准教授（常勤職）に異動

計画研究の小松雅明班員（領域発足時は公益財団法人東京都医学総合研究所研究員）が 2014 年 4 月に新潟大学医歯学総合研究科教授に異動となった。

公募研究の齊藤達哉班員（採択時は大阪大学微生物病研究所自然免疫学分野・准教授）が 2015 年 4 月 1 日に徳島大学疾患酵素学センターシグナル伝達糖尿病研究部門・教授に昇進。

連携研究者等

計画班水島グループの博士研究員 1 名が同研究室の助教に就職した。

計画班野田グループの JSPS 特別研究員一人 1 名が常勤研究員（微生物化学研究会）、博士研究員 1 名が常勤の講師（東邦大学）に就職した。

計画班小松グループの研究員 1 名が助教（順天堂大学）に、1 名が助教（新潟大学）に、研究協力者 1 名が助教（新潟大学）に就職し、研究協力者 1 名が JSPS 特別研究員となった。

公募班員株田の研究協力者 1 名が助教（北海道大学）に就職し、研究協力者 2 名が JSPS 特別研究員(PD) となり、1 名が助教として就職予定（新潟薬科大学）。

公募班員野田の博士研究員 1 名が中国企業の常勤研究員として就職し、博士研究員 1 名が助教に昇進した（大阪大学）。

公募班員藤本千里の連携研究者 1 名が助教（東京大学）に、研究協力者 1 名が助教に昇進した（東京大学）。

公募班員朽津の連携研究者 1 名が准教授（諏訪東京理科大学）に、連携研究者 1 名が助教として就職した（新潟大学）。

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

岩井 一宏（京都大学・大学院医学研究科・教授）

オートファジーは日本が世界をリードしてきた研究分野である。しかし近年、ユビキチンが選択的なオートファジーのシグナルとなることなどもあり、他分野から有力研究者が多数オートファジー研究に参入している。そのような状況下で本新学術領域は日本のオートファジー研究のセンターとして組織された。世界的に認知されている領域代表者の優れたリーダーシップのもとで、領域メンバーが有機的に連携して研究を推進し、オートファジーの分子メカニズム、生理、病的役割、臨床への展開、制御薬の開発などの計画したすべての研究項目で非常に優れた研究成果をあげ、大成功といえる領域研究であろう。以下に、本領域の特筆すべき点を2点挙げたい。まず、本領域の主催する国際会議である。外部評価委員である大隅博士のノーベル賞受賞の翌年に開催され、非常に多くの195名もの外国人研究者が参加した。研究発表はすべて高いレベルであったが、その中でも本領域の研究者の発表は出色であった。もう1点は、本領域が年1回開催する領域全体会議を領域だけには限定せず、日本の研究コミュニティーに開放していた点である。その試みは大成功を収め、日本のオートファジー研究の底上げに大きく貢献した。今後の新学術領域研究のあり方に一石を投じたと思われる。

内山 安男（順天堂大学・大学院医学研究科・特任教授）

本研究では、1) オートファジーの分子機構と膜動態と2) 生理と病態の解明を目指した。計画班員は、ほぼ全員それぞれの目標を十分にこなし、多大な成果を収めた。研究の過程で、計画班員同士あるいは、公募班員との共同研究が進み、大きな成果を得ている点は注目に値する。計画・公募班員のみならず班員以外の研究者も参加した班会議・オートファジー研究会を毎年実施し、webの上でも研究論文の紹介を常に実施して、共同研究や底辺のレベル引き上げを考えて運営に当たった点が高く評価される。具体的な成果として、オートファジーの始動から、成熟に至るまでの分子機構、特に、始動に関わる、Atg分子複合体、反応の場と成熟に必須な機構を明らかにした点は評価できる。さらに、オートファジーの選択性に関する分子機構でも様々な発見があった。また、オートファジーと神経疾患についても多くの発見があり、特に、オートファジーの破綻が神経細胞の溜まり病に重要な因子となり得ることがわかってきた点は、今後の研究の方向性を示唆するものと考えられる。選択的オートファジーと発がん機構、さらに、オートファジーと創薬スクリーニングの解析が進み、特許の申請も散見された点は、今後の発展のシードとなり得るものと考えられる。また、本研究の期間にノーベル生理学医学賞が大隅良典博士に贈られた点は、本研究に参加した全員の励みになったことも事実である。

大隅 良典（東京工業大学・科学技術創成研究院・荣誉教授）

従来、様々な領域に分散して進められてきたオートファジー研究者を糾合した組織の構築をめざした新学術領域として、非常に大きな成果を挙げている。世界をリードする領域代表者をはじめとする計画班員は、それぞれ国際的にも高い評価を受ける優れた成果を挙げている。医療、健康などの分野への展開を意識的に取り組み、着実な成果が出つつある点も評価される。現在も広がりを見せる領域を反映して、計44件の公募研究には多様な研究者の参画が計られ、今後の新しい展開を予感させる新しい研究が多数ある点でもこの領域の更なる展開が期待される。世界的な規模で拡大するオートファジー研究の中にあつて、多数の優れた論文発表がなされ、数やインパクトファクターなどでは計れない研究の質の高さを堅持し、国際的な高い評価が継続されている。一方で中国を始め、諸外国でのオートファジー研究の急速な展開を考えると、数少ない国際的にリードする本領域をさらに発展させるためには、新しい研究手法の導入、共同研究を発展させるための新たなシステム作りなど更なる戦略を工夫することが望まれる。

領域代表者のリーダーシップの下、運営面での工夫がなされた。班会議をオープンにしたことで、多数の若手研究者の参加が可能となった点、班会議と連動した若手の会も大学院生、ポスドクの交流に有効であったと評価できる。

大野 博司（理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー）

オートファジーは基本的細胞機能として重要であるばかりでなく、多細胞生物では初期発生や、感染・炎症・細胞変性疾患の制御など、多様な生命機能に関与することが知られている。本邦におけるオートファジー研究は、一昨年のノーベル賞受賞に端的に表される大隅良典博士の先駆的研究や、それに続く本領域代表の水島博士や計画研究代表の吉森博士等を中心とした世界トップクラスの研究により、世界を牽引する希少かつ重要な研究分野のひとつである。本領域では、このように世界的に活躍する研究者らによる計画研究に加え、公募研究により新たな研究の裾野を着実に広げ、領域会議や国際シンポジウムによる情報交換や領域内での活発な共同研究などにより、世界的先進性・優位性を維持し、世界における本邦のオートファジー研究の地盤をさらに確固たるものにした。

国際誌論文発表も年間 80～90 報から最終平成 29 年度には 134 報を数え、その成果はテレビに延べ 20 回、新聞には延べ 195 回も取り上げられるなど、社会的な注目度も非常に高かった。また、一般向けの講演会や小・中・高向け授業などを数十回ずつ行うなど、特に理科離れが危惧される児童・生徒に向けての啓蒙を積極的に行ったことは高く評価できる。本領域の高い評価の客観的指標として、期間中に賞等受賞者を多数輩出すると共に、教授への昇進 2 名、特任から常勤准教授への異動、講師や助教への着任など、多くのキャリアアップを輩出した。このように、当新学術領域は極めて順調に研究を推進したと評価する。

木南 英紀（順天堂大学・学長特別補佐、医学部 名誉教授）

本領域研究は、オートファジーのメカニズムの全容解明とヒト疾患との関連解明という基本的かつ重要な課題を正面から取り組み、公表された論文の質、量からみて予想以上の成果を挙げたと言える。代表者のリーダーシップの下、構造生物学から臨床医学までを含めた本邦のオートファジー研究のトップランナーと次代を支える若手研究者が結集し、様々な視点・切り口、研究手法からアプローチする集学的研究体制が構築された。その上で領域内の共同研究、WEB を活用した情報や研究資料の共有化が進められ、班員間の実質的な連携が進んだ結果、領域の研究が大きく進展・深化したと考える。具体的には、オートファゴソーム膜の形成と成熟という基本命題、選択的オートファジーの機構と生理的意義、さらに神経変性疾患、がん、感染症などのヒトの疾患におけるオートファジーの意義の解明やオートファジーの制御化合物の開発について着実に、一部思わぬ進展がみられた。本領域研究期間中の平成 28 年に、オートファジーに必須な遺伝子群の同定とオートファジーの分子メカニズム解明への道筋を開いた大隅良典博士にノーベル生理学・医学賞が授与された。国際的なオートファジー研究のイニシアティブを牽引する組織である本領域研究にとっても大きな喜び、誇りとなった。日本発のオートファジー研究を今後も日本が牽引していくことを期待したい。その研究の流れの中で、本領域研究は極めて大きな役割を果たした。

田中 啓二（東京都医学総合研究所・理事長）

オートファジー研究は、近年、基盤となる遺伝子群が発見されたことことを契機に未曾有の発展を遂げてきた。これまで我が国の研究が世界を牽引してきたが、最近、欧米や中国の研究者たちから猛追をうけており、我が国の優位性が脅かされる事態になってきた。実際、オートファジー研究は、黎明期から成熟期・円熟期に入り、世界との抜き差しならない競合が展開されている。このような状況で、我が国独自の幅広いグループ研究として「新学術研究」が組織されたことは、時宜にかなった選択だった。この間、オートファジー研究の基盤である膜の動態研究では、その形成機構やオートファゴソームがリソソームと融合後、二重膜の内膜のみが消化される機構の解明など傑出した成果が随所に見られた。最近、選択的オートファジー経路が相次いで発見され、オートファジー研究の拡大に拍車をかけた。そして本研究期間に、タンパク質やオルガネラ（リソソーム、小胞体、核）などを選択的に分解するオートファジーの仲介因子が続々と見出された。またオートファジーの生理学・病理学研究においては、パーキンソン病などの神経変性疾患やガン、そして細菌感染などの領域でも独自性の高い研究が活発に遂行された。このように本新学術研究は、多様な課題に対して世界を先導する様々な成果を挙げてきたと同時に、人材育成にも成功し、オートファジー研究領域の推進に大きな貢献を果たしてきたと総括できる。しかしオートファジーは未解明な課題も山積しており、今後、さらなる研究の進捗を期待したい。