

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21749

研究課題名（和文）オートファジー研究の国際活動支援

研究課題名（英文）International Activities Support for Autophagy Research

研究代表者

水島 昇（Mizushima, Noboru）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授

研究者番号：10353434

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 37,800,000円

研究成果の概要（和文）：本新学術領域研究は、オートファジーの研究を推進するために、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集学的研究体制を構築することを目的として設置された。本国際活動支援班では、相互派遣企画委員会と国際共同推進委員会を設置し、領域の研究に関する、国際共同研究や国際連携を推進することを目的に、日本人研究者の海外派遣や海外研究者の招聘や雇用を中心に活動を行った。

研究成果の概要（英文）：This Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas was established to promote multidisciplinary research on autophagy by coordinating in vitro reconstitution biology, structural biology, cell biology, genetics of model organisms, and human pathophysiology. This "International Activities Supporting Group" set up Researcher Exchange Program Committee and Collaboration Promoting Committee. Aiming to promote bilateral joint research or international collaboration, our focus was on placing Japanese researchers overseas and on inviting or employing foreign researchers

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：オートファジー 細胞内分解

## 1. 研究開始当初の背景

1990年代に入って、大隅良典らによる出芽酵母の遺伝学的解析から多種類のオートファジーに必須な遺伝子が発見された。それ以降、ヒトを含む哺乳類でのオートファジーの分子機構、生理的意義、疾患との関連が爆発的に明らかにされつつある。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。実際、オートファジー関連の原著論文の被引用数の個人別世界ランキングでは上位8名中7名は日本人であった(研究代表者水島と分担者吉森、小松を含む)。世界中の研究者が日本のオートファジーの研究に注目していると言える。しかし、最近の世界のオートファジー関連論文数の伸びは、日本からの論文の伸びを遙かにしている。このように、海外の猛追があることを考えると、我が国のオートファジー研究の優位性を維持し、さらに海外の優れた研究者とも国際連携を構築しながら研究を推進する必要がある。

## 2. 研究の目的

オートファジーは多くの因子と膜が関わる複雑な細胞現象であり、その機能も多岐にわたる。そのため、オートファジーを包括的に理解するためには多彩なアプローチが必要となる。このようなことを個々の研究室で行うのは困難であり、必然的に集学的なネットワークが必要となる。これまで、本領域では計画研究に試験管内再構成系や構造生物学といった基礎的な視点から臨床的な視点までを含めた有機的な連携体制をとることで成果をあげてきた。また、海外との共同研究も積極的に行うことでネットワークを開拓してきた。このような国際共同研究を一層推進し、かつ新たなネットワークを形成することは、現在優位な位置にある日本のオートファジー研究を維持し、より高いレベルに牽引するために重要であると考えられる。そのため、本国際活動支援班を設置した。

## 3. 研究の方法

本国際活動支援班には相互派遣企画委員会と国際共同推進委員会を設置した。相互派遣企画委員会ではポストドク等の受入・派遣に関わる募集内容および選出の方法を決定した。国際共同推進委員会では現在の共同研究の推進状況を確認し、さらなるネットワーク構築への方策を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 国際連携構築

研究者の相互派遣などによって多くの国際連携を構築した。主たる対象国と主たる共同研究者は以下の通りである。

中国(4機関): Hong Zhang 博士(中国科学アカデミー)ら

ドイツ(3機関): Björn Stork 博士(デュッセルドルフ大学)ら

アメリカ(4機関): Jun-Lin Guan 博士(シンシナティ大学)ら

イタリア(1機関): Andrea Ballabio 博士(Tigem)

ハンガリー(1機関): Gábor Juhász 博士(ハンガリー科学アカデミー)

フィンランド(1機関): Eva-Liisa Eskelinen 博士(フィンランド大学)

などである。

### (2) 著名研究者招聘

2017年5月29日~6月1日まで奈良県奈良市で開催した第8回オートファジーに関する国際シンポジウム(本領域が後援)に以下のオートファジーの各分野における著名研究者を招聘した。

Nicholas Ktistakis 博士(英国)(細胞生物学)

Gábor Juhász 博士(ハンガリー)(ショウジョウバエ遺伝学)

Christian Münz 博士(スイス)(免疫学、ウイルス学)

Kevin Ryan 博士(英国)(腫瘍学)

Anne Simonsen 博士(ノルウェー)(細胞生物学)

Suresh Subramani 博士(アメリカ)(酵母遺伝学)

Sharon A. Tooze 博士(英国)(細胞生物学)

Zhenyu Yue 博士(アメリカ)(神経科学)

班員を含めた日本人参加者とも意見交換し、新たな国際連携の構築に役立った。

### (3) 海外研究者の受入

研究者(ポストドク)の受入については、計画研究代表者から推薦された候補者について、相互派遣企画委員会で審査を行った。その結果、平成27~28年度は1名(ケニア)を東京大学、平成29年度は4名(ケニア、ドイツ、バングラディッシュ、スペイン)を東京大学、新潟大学、微生物化学研究会で受け入れた。寄生虫のATG因子の解析、選択的オートファジー、リポソームを用いた試験管内実験などに関する国際共同研究を推進した。

また、マックスプランク研究所(ドイツ)、ハルビン獣医学研究所(中国)、ヘルシンキ大学(フィンランド)、ハンガリー科学アカデミー(ハンガリー)から研究者の短期受入れを行った。いずれも、共同研究の推進に効果があった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

全て査読有り

1. Nahorski, MS., \*Wood, CG, \*Komatsu, M (27人中26番目), \*Alkuraya FS. Biallelic *UFMI* and *UFCl* mutations

- expand the essential role of ufmylation in brain development. *Brain* in press.
2. Wallot-Hieke, N., Verma, N., Schlütermann, D., Berleth, N., Deitersen, J., Böehler, P., Stuhldreier, F., Wu, W., Seggewiß, S., Peter, C., Gohlke, H., Mizushima, N., \*Stork, B. Systematic analysis of ATG13 domain requirements for autophagy induction. *Autophagy* 10:1080/15548627. 2017. 1387342
  3. \*Knorr, R.L., Mizushima, N., Dimova, R. Fusion and scission of membranes: ubiquitous topological transformations in cells. *Traffic* 18:758-761 (2017).
  4. Galluzzi, L., Mizushima, N. (54人中35番目), Yoshimori, T. (54人中50番目), Kroemer, G. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J* 36:1811-1836 (2017).
  5. Wu, F., Watanabe, Y., Guo, X. Y., Qi, X., Wang, P., Zhao, H. Y., Wang, Z., Fujioka, Y., Zhang, H., Ren, J. Q., Fang, T. C., Shen, Y. X., Feng, W., Hu, J. J., \*Noda, N.N. 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).
  6. Noboru Mizushima. "Maturation of the autophagosome" EMBO Conference "Autophagy - from molecular principles to human diseases". 2017.
  7. Noboru Mizushima. "Autophagy in intracellular quality control" Keystone Symposia on Aging and Mechanisms of Disease. 2017
  8. Noboru Mizushima. "Physiological roles and molecular mechanisms of autophagy" The 14th Bone Biology Forum. 2017.
  9. Akinori Yamasaki, Xiao-Man Liu, Li-Lin Du, Nobuo N. Noda. "Identification of helical AIMs as a novel type of Atg8-interacting motif" The 8th International Symposium on Autophagy. 2017.
  10. Noboru Mizushima. "Live imaging and molecular dissection of organelle degradation in the lens" Keystone Symposium: Autophagy Network Integration in Health and Disease. 2017.
  11. Noboru Mizushima. "The XXII Biennial Meeting of the International Society for Eye Research" Keystone Symposium: Autophagy Network Integration in Health and Disease. 2016.
  12. Noboru Mizushima. "The Life of the Autophagosome" Keystone Symposia Autophagy: Molecular and Physiological Mechanisms. 2016.
  13. Noboru Mizushima. "Physiological functions and molecular mechanisms of autophagy" Tigem Seminar. 2016.
  14. Joe Kimanthi Mutungi, Mayurbhai Himatbhai Sahani, Noboru Mizushima "The ATG conjugation systems in malaria parasites" Young Investigator Conference on Autophagy (A3). 2016.

[学会発表] (計 16 件)

1. Noboru Mizushima. "Novel Roles of Autophagy in Vertebrate Development" Gordon Research Conference: Autophagy in Stress, Development & Disease. 2018.
  2. Noboru Mizushima. "Autophagy: From Yeast to Nobel Prize" Gordon Research Seminar: Autophagy in Stress, Development & Disease. 2018.
  3. Noboru Mizushima. "The life of the autophagosome: Formation and maturation" The 6th Bioscience and Biotechnology International Symposium. 2018.
  4. Noboru Mizushima. "Physiological roles and molecular mechanisms of autophagy" The 1st JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research. 2018.
  5. Noboru Mizushima. "Autophagy research: recent progresses and future directions" The 42nd Annual Meeting of the Japan Society for Investigative Dermatology. 2017.
- [図書] (計 0 件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- [その他]  
ホームページ等  
領域 HP  
<http://www.proteolysis.jp/autophagy/>  
研究代表者 HP  
<http://square.umin.ac.jp/molbiol/index.html>
6. 研究組織  
(1) 研究代表者

水島 昇 (MIZUSHIMA, Noboru)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：10353434

(2) 研究分担者

吉森 保 (YOSHIMORI, Tamotsu)  
大阪大学・大学院生命機能研究科・教授  
研究者番号：60191649

小松 雅明 (KOMATSU, Masaaki)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：90356254

中戸川 仁 (NAKATOGAWA, Hitoshi)  
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・  
教授  
研究者番号：90414010

野田 展生 (NODA, Nobuo)  
公益財団法人微生物化学研究会・微生物化  
学研究所・部長  
研究者番号：40396297

斉木 臣二 (SAIKI, Shinji)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号：00339996