

機関番号：12602

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18076008

研究課題名（和文） タンパク質分解による細胞・個体機能の制御

研究課題名（英文） Proteolysis in the Regulation of Biological Processes

研究代表者

水島 昇 (MIZUSHIMA NOBORU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10353434

研究成果の概要（和文）：

本特定領域研究は、細胞内タンパク質分解系の制御機構と生物学的・病態生理的意義を明らかにすることを目的として設置された。本総括班は、領域内の研究の推進を行うと共に、班会議や公開シンポジウム、さらにインターネットを利用したディスカッションサイトである「Proteolysis Forum」の運営などを通じて、班員の恒常的なコミュニケーションの確立、若手育成を行った。

研究成果の概要（英文）：

This Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas “Proteolysis in the Regulation of Biological Processes” aimed to study the control mechanism for intracellular degradation systems and their biological and pathophysiological significance. While we coordinate our research, we promoted the establishment of our exchange of views and the development of young researchers in our research community through our unique discussion website “Proteolysis Forum”, as well as annual meeting and symposia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,700,000	0	5,700,000
2007年度	9,600,000	0	9,600,000
2008年度	7,600,000	0	7,600,000
2009年度	11,500,000	0	11,500,000
2010年度	7,600,000	0	7,600,000
総計	42,000,000	0	42,000,000

研究分野：細胞生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：タンパク質分解、ユビキチン、オートファジー、カルパイン、プロテアーゼ、プロテオリシス

1. 研究開始当初の背景

生体内ではタンパク質の合成と分解が常にバランスよく行われている。細胞内分解系は、単に不要・有害分子の除去を行うだけでなく、タンパク質の品質と量を管理することで、さまざまな生体機能を積極的にコントロールする制御系であると言える。すなわ

ちタンパク質分解は、「セントラルドグマ」に続く重要な生体機能制御ステップとして認識することができる。これまで日本のタンパク質分解は世界をリードする立場にあったが、これをさらに推進するためには分解研究を統合するセンター組織が必要であると考えられた。これは今後の若手育成や、関連

する新分野創成という観点からも重要である。そこで、このように急速に発展する細胞内タンパク質分解の研究背景をふまえ、細胞内タンパク質分解による細胞・個体機能の制御の統合的理解と、それにかかわる研究推進を目的とする本特定領域を設定した。

2. 研究の目的

本研究課題は特定領域研究「タンパク質分解による細胞・個体機能の制御」の総括班であり、タンパク質分解に関する研究の推進と、領域に関連する情報の収集・発信・交換等を行うことを通じて、本領域の発展を目的とした。

3. 研究の方法

本領域では、総括班会議において決定した。また、総括班には研究協力者として外部評価委員をおき、定期的の本領域の評価を依頼した。領域の活動としては、年1回の班会議や公開シンポジウムを主催し、さらにインターネットを利用したディスカッションサイトである「Proteolysis Forum」を運営し、班員の恒常的なコミュニケーションの確立、若手育成を推進した。

4. 研究成果

(1) 研究推進

本領域ではタンパク質分解系に視点をおき、その制御機構と生物学的・病態生理的意義を明らかにすることを目指した。その結果、制御機構については「基質特異性」と「分解活性制御」の双方で十分な展開があり、オートファジー、ユビキチン系、その他のプロテアーゼ系がどのように基質を認識し、それらの活性が状況によってどのように制御されるかについて多くの新発見が集積した。また、本領域では、構造生物学の専門グループを設置したが、そのグループによる分解系の重要因子の構造解析によって分解の基質特異性や制御機構が明らかにされ、構造グループもその機能を果たせたものと考えられる。分解の意義についても、特にマウスを用いた個体レベルでの研究が進み、着床前胚発生、抗原提示、腫瘍抑制などで分解系が不可欠な役割を担っていることが相次いで明らかにされ、世界に向けて大いなる発信を行った。

本領域の主要な目的のひとつである、異なる分解系がいかに連携しているかという問題についても多くの興味深い成果が得られた。ユビキチンがプロテアソームとオートファジーの両方を制御しうること、特にパーキンソン病関連因子であるユビキチンリガーゼ Parkin がその両者を制御していること、骨格筋分解ではプロテアソーム、カルパイン、オートファジーのいずれもが相互関係する

こと、抗原提示ではプロテアソームだけではなくオートファジーも重要であることなどが成果としてあげられる。領域内での情報交換や共同研究がこれらの成果につながっており、その意味でも総括班を中心とした本領域の果たした役割は大きいと言える。

領域全体の総論文数は837報となった。

(2) 班会議等開催

総括班会議と班会議（成果報告会）は以下の通り行った。

第1回総括班会議 平成18年8月30日（東京都文京区）

第2回総括班会議 平成19年1月27日（静岡県熱海市）

第1回班会議 平成19年1月26～27日（静岡県熱海市）

第3回総括班会議 平成20年2月21日（三重県鳥羽市）

第2回班会議 平成20年2月20～22日（三重県鳥羽市）

第4回総括班会議 平成20年11月27日（茨城県つくば市）

第3回班会議 平成20年11月26～28日（茨城県つくば市）

第5回総括班会議 平成21年12月21日（滋賀県長浜市）

第4回班会議 平成22年12月20～22日（滋賀県長浜市）

第6回総括班会議 平成22年11月17日（北海道札幌市）

第5回班会議 平成22年11月16～18日（北海道札幌市）

(3) 公開発表など

下記の公開シンポジウムを主催・後援した。
The 4th International Symposium on Autophagy（平成18年10月1～5日、静岡県三島市）（後援）

「オートファジー：病態に迫る！ ～神経変性疾患、感染症、代謝、心不全、膵炎～」（平成19年9月22日（土）東京ガーデンパレス）

（主催）参加者数：187名

ZOMES V（平成20年11月11～14日、理研横浜研究所）（オーガナイザー：加藤公募研究代表）（後援）

The 5th International Symposium on Autophagy（平成21年9月24～28日、大津プリンスホテル、オーガナイザー：阪井計画班代表）（後援）参加者数：231名（うち海外参加者：108名）

鈴木紘一先生メモリアルシンポジウム～カルパイン研究の今昔～（平成22年7月6日（火）東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所）（共催）参加者数：約150名

公開シンポジウム「ユビキチン研究の新展開：タンパク質分解・新機能・疾患」（平成

22年8月21日(土)東京ガーデンパレス)
(主催)参加者数:125名
その他:
新聞・テレビ報道78件

(3) 国民との対話など

水島昇 BMB2010 市民公開講座(日本分子生物学会・日本生化学会) 講演「どんどん入れ替わっている私達の体 ~新鮮さを保つ秘密~」 「広がる生命科学の世界 一体作りから病気の克服まで」 膳場貴子司会 平成22年12月11日 約300名
反町洋之 第29回臨床研公開講演会 講演「タンパク質のリサイクル -私たちの体にある「エコ」なシステムについて-」 平成22年4月14日 98名
領域全体では合計88件の講演などを行った。

(4) ホームページ

本領域ではホームページを作成し、領域の組織と活動を公開している(<http://proteolysis.jp/>)。特に、本領域のユニークな活動のひとつとして、ホームページ上で「Proteolysis Forum」を開設している(<http://proteolysis.jp/forum/>)。これは、領域内外を問わず、すでに発表された論文についてコメントを投稿し、さらにそれについて議論できるウェブサイトである。班員の研究成果の迅速な発表の場としても機能している。現在登録者は200名を超えており、企業からも注目されている。2009年4月からのカウントでは26,645件を超えるアクセスがあり、スレッド数も計257件に達した。このフォーラムでは班員の研究成果の迅速な公開も行われており、領域内のコミュニケーションに大きく寄与した。

(5) 若手育成

研究推進と共に、班会議や Proteolysis Forum を通じて若手研究者の育成につながったと考えている。この領域の研究に携わった大学院生・ポスドクのうち、98名が大学・研究所などの常勤職に就いている。

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45件)

1. Mizushima, N., Yoshimori, T. and Levine, B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 140; 313-326 (2010)
2. Mizushima, N. Noboru Mizushima: All about autophagy. Interview by Caitlin Sedwick. *J. Cell Biol.* 190: 946-947 (2010).
3. Mizushima, N., Levine, B. Autophagy in

mammalian development and differentiation. *Nat. Cell Biol.* 12:823-830 (2010)

4. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A.M., Klionsky, D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion *Nature* 451:1069-1075 (2008)
5. Mizushima N. Methods for monitoring autophagy using GFP-LC3 transgenic mice. *Methods Enzymol.* 452:13-23 (2009).
6. Klionsky, D.J. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy* 4: 151-75 (2008)
7. Mizushima, N. Autophagy: process and function *Genes Dev.* 21: 2861-2873 (2007)
8. Mizushima, N., Yoshimori, T. How to interpret LC3 immunoblotting *Autophagy* 3:542-545 (2007)
9. Mizushima, N. Collaboration of proteolytic systems. *Autophagy* 3:179-180 (2007)

[学会発表] (計14件)

1. Noboru Mizushima. Physiological roles of autophagy: Lessons from autophagy deficient mouse models. The American Society of Cell Biology 50th Annual Meeting. Philadelphia, USA. 2010.12.11-15
2. Kazuhiro Iwai. "Linear polyubiquitination: a new regulator of NF- κ B signaling." Banbury Center meetings, Signaling through ubiquitin. The Banbury Center, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA. 2010.11.14-17
3. Noboru Mizushima. Physiological role of autophagy and its regulation mechanism. OzBio2010/12th IUBMB2010. Melbourne, Australia. 2010.9.26-10.1
4. Hiroyuki Sorimachi. "Unique functions of mammalian unconventional calpains" FASEB Summer Research Conferences - The Biology of Calpains in Health & Disease, Arizona, U.S.A., 2010.7.25-30
5. Yasuyoshi Sakai. "Recruitment of PI4-kinase from the Golgi apparatus to PAS" Gordon conference "Autophagy in Stress, Development and Disease". Il Ciocco, Hotel and Resort, Lucca, Italy, 2010.4.25-30
6. Noboru Mizushima. Molecular mechanism of autophagy induction and autophagosome formation in mammalian cells. The EMBO Conference on Autophagy: Cell Biology, Physiology and Pathology. Monte Verita, Switzerland. 2009.10.19
7. Noboru Mizushima. Molecular mechanism of autophagy regulation in mammalian cells.

Gordon conference "Stress Proteins In Growth, Development & Disease". Andover, USA. 2009.6.28-7.3

8. Noboru Mizushima. Role of autophagy in protein metabolism and generation of an autophagy-regulatable cell line. 32nd FEBS Congress, Molecular Machines. Vienna. 2007.7.7-12
9. Noboru Mizushima. Physiological Role of Autophagy in Protein Turnover. Keystone symposium "Autophagy in Health and Disease". Monterey. 2007.4.15-20

[図書] (計 1 件)

[その他]

ホームページ等

領域 HP

<http://proteolysis.jp/>

研究代表者 HP

<http://www.tmd.ac.jp/med/phy2/phy2-J.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水島 昇 (MIZUSHIMA NOBORU)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：10353434

(2) 研究分担者

反町洋之 (SORIMACHI HIROYUKI)

東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・参事研究員
研究者番号：10211327

岩井一宏 (IWAI KAZUHIRO)

大阪大学・生命機能研究科・教授
研究者番号：60252459

阪井康能 (SAKAI YASUYOSHI)

京都大学・農学研究科
研究者番号：60202082

(3) 連携研究者

(外部評価委員)

木南英紀 (EIKI KOMINAMI)

吉田賢右 (MASASUKE YOSHIDA)

永田和宏 (KAZUHIRO NAGATA)

田中啓二 (KEIJI TANAKA)

内山安男 (YASUO UCHIYAMA)

大隅良典 (YOSHINORI OHSUMI)

鈴木紘一 (KOICHI SUZUKI) (平成 22 年 4 月 20 日ご逝去)