

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05705

研究課題名（和文）マルチモードオートファジー：多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解

研究課題名（英文）Multimode autophagy

研究代表者

小松 雅明（Komatsu, Masaaki）

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90356254

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 94,600,000円

研究成果の概要（和文）：領域ホームページを随時更新し、領域のアピールを行った。論文紹介サイト オートファジーフォーラムには領域発足以降224件の論文が紹介されており、領域内の迅速な情報交換に寄与した。総括班会議を開催し、領域推進の問題点、計画等を議論し、順調な領域運営に貢献した。領域班会議、若手の会を毎年開催し、若手育成、研究者交流、領域内共同研究の推進に貢献した。オートファジーを主題とした10th International Symposium on Autophagyを開催し、本邦のオートファジー研究のプレセンスをアピールした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マルチモードオートファジーは細胞内で膜が新規に作られたり、特殊な形態変化を伴って分解に至ったりというような複雑で多様な膜動態を含む。したがって、本研究領域から明らかになったマルチモードオートファジーの分子基盤を足がかりにタンパク質と膜脂質が織りなす細胞機能が解明されれば、これまででない細胞生物学の新基軸が生まれると考えられる。さらに、本研究領域から明らかになってきた多様な選択的オートファジーの作動原理や生理機能はがんや神経変性疾患といったオートファジー障害関連疾患の予防や治療に結びつくことが期待される。

研究成果の概要（英文）：The website (https://proteolysis.jp/multimode_autophagy/) was updated as needed to promote the autophagy field. The Autophagy Forum (https://proteolysis.jp/a_forum/), a website introducing published papers, has introduced 224 papers since its establishment, contributing to the rapid exchange of information within the field. The general group meetings were held to discuss issues and plans for the promotion of the project, and contributed to the smooth operation of the project. Held annual meetings of the group and young researchers, contributing to the development of young researchers, exchange of researchers, and promotion of joint research in the field. Held the 10th International Symposium on Autophagy to promote a sense of presence in Japan autophagy research.

研究分野：細胞生物学

キーワード：オートファジー マルチモードオートファジー マクロオートファジー ミクロオートファジー 膜透過型オートファジー 細胞膜分解 選択的オートファジー

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

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞は自己成分の「合成」と「分解」を絶えず繰り返しており、きわめて動的なリサイクルシステム 循環 = 再生システム を構成している。このシステムの主役であるオートファジーは、細胞成分のリソソームまたは液胞での分解と定義される。新学術領域研究「オートファジー」などの支援により、本邦を中心にマクロオートファジーを駆動する ATG 分子の個々の役割や生理機能が明らかにされてきた。その一方で、マクロオートファジー以外のミクロオートファジー、膜透過型オートファジーに從來知られていない多様なメカニズムや基質が存在すること、そして、エンドサイトーシスを介した細胞膜分解やリソソームとオルガネラが直接融合する直接融合型オートファジーにも重要な生理機能があることが判明した。さらに、それぞれのオートファジーが選択性を有し、タンパク質、核酸、オルガネラなどの選択的分解により、遺伝子発現や細胞内代謝、ひいては個体としての健康維持、老化抑制にまで働くことが明らかになってきた。多様な経路で実行されるオートファジーやそれらによる選択的基質分解(マルチモードオートファジーと定義)は相互に関連し、細胞の環境適応、恒常性、分化などの幅広い細胞機能を制御すると考えられる。したがって、これまでのマクロオートファジー重視の研究ではなく、多様なオートファジー経路の研究をバランス良く推進し、統合的に理解することが必須であり、マルチモードオートファジーに関する世界トップレベルの研究者、そして新進気鋭の若手研究者を集結した研究組織を構築し、最先端の多様な技術も取り入れた分野横断的研究を推進することが期待されていた。

2. 研究の目的

計画研究および公募研究の推進(企画調整) 支援、評価、そして若手研究者の育成のサポートを行い、オートファジー研究を新しいステージへ導き、次世代に発展させると同時に、それらの成果を広く社会に発信するための領域ホームページやフォーラムを整備すること等を目的とした。

3. 研究の方法

(1) オートファジー領域の一層の発展

領域班会議と連動したオートファジー研究会を中心に、班員だけでなく広く国内オートファジー研究者との情報交換を行う。班員に限定しないウェブフォーラムに発表論文の解説を依頼する。領域で共有できる遺伝子改変細胞株やマウスを整理するとともに、高度化するオートファジー解析方法を領域ホームページに公開する。活性評価系の整備不足がオートファジー研究の進展を遅らせてきたが、近年、酵母、培養細胞、マウス、高等植物におけるオートファジー測定系が計画班を中心に開発されている。これらの評価方法を領域ホームページに公開する。

(2) 若手育成と次世代への発展

若手主催の研究会をサポートするとともに、計画班や領域アドバイザーと若手研究者との討議の場を提供する。生化学、分子細胞生物学だけでは解明できない点を明確にして公開し、異分野からの若手の参入を促す。文部科学省 新学術領域研究 学術研究支援基盤形成や創薬等先端技術支援基盤プラットフォームなどの支援を積極的に活用し、先端技術を導入する。総括班

で全ゲノム siRNA ライブラリーおよびハイ・スループット・スクリーニングシステム等を導入し、総括班での審査を経て希望する班員に提供する。

(3) シンポジウムの開催

オートファジー研究の拡大のために、領域外の研究者へ向けたシンポジウムや講演会などを開催する。また我が国のオートファジー研究のアピールのために、3年目に当たる2021年にはオートファジーに関する国際シンポジウム(10th International Symposium on Autophagy)を開催する。

4. 研究成果

(1) 領域ホームページとオートファジーフォーラムの設置

領域ホームページ(https://proteolysis.jp/multimode_autophagy/)を随時更新し、領域のアピールを行った。論文紹介サイト オートファジーフォーラム(https://proteolysis.jp/a_forum/)には、領域発足以降令和6年4月24日現在、224件の論文が紹介されており、多くの若手がこれに貢献しており、領域内の迅速な情報交換に寄与した。

(2) 総括班会議、班会議およびオートファジー研究会の開催

総括班会議を開催し、領域推進の問題点、今後の計画等を議論し、順調な領域運営に貢献した。

第1回班会議(令和元年10月24日~26日 掛川市 つま恋リゾート彩の郷、参加者154名、口頭発表37題、ポスター60題)

第2回班会議(令和2年10月26日~28日 オンライン、参加者255名、口頭発表41題)

第3回班会議(令和3年10月25日~27日 湯河原 オンラインハイブリッド レクトーレ湯河原、参加者347名、口頭発表55題)

第4回班会議(令和3年12月9日~10日 東京 順天堂大学、参加者118名、口頭発表42題)

第5回班会議(令和5年11月28日~30日 越後湯沢リゾートホテルナスパニューオータニ、参加者170名、口頭発表52題、ポスター54題)を開催し、

研究者交流、領域内共同研究の推進に貢献した。第1回、5回の班会議はオープンとし、それぞれ第13回、15回オートファジー研究会と連動して行なった。

(3) 若手の会の開催

本領域では若手育成を目的のひとつとしており、領域班会議の前日に若手の会を開催した。

第1回若手の会(令和元年10月24日 掛川市 つま恋リゾート彩の郷、口頭発表17題)

第2回若手の会(令和2年12月21日 オンライン、口頭発表22題)

第3回若手の会(令和3年10月25日湯河原 オンラインハイブリッド レクトーレ湯河原、口頭発表15題)

第4回若手の会(令和5年11月28日 越後湯沢リゾートホテルナスパニューオータニ、口頭発表17題)

第2回若手の会は、領域内外のタンパク質分解研究者を招聘した若手の会を開催した。

(4) 国際活動

オートファジーを主題とした10th International Symposium on Autophagy(2022年10月23日~27日)をシャトレゼ ガトーキングダム サッポロ ホテル&スパリゾート(札幌市北区東茨戸132)にて開催した。参加者は267名(日本179名、海外88名)、招待講演は28、Short Talkが16、

Flash Talk が 26、ポスターが 132 演題であり、分子から病態生理まで最先端のオートファジー研究の成果が報告され、活発な討議が行われた（下写真）。

10th International Symposium on Autophagy



参加者：267名（海外からの参加者88名）

Oct. 23-27, 2022
Sapporo, Japan

尚、当初は 2021 年に開催予定であったが、コロナ禍のために 2022 年度の開催となった。

(5) その他

第 95 回日本生化学大会、第 73、74、75 回日本細胞生物学会大会にてシンポジウム共催、第 23 回日本蛋白質科学会年会にてワークショップ共催し、オートファジー領域の発展に貢献した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Komatsu Masaaki、Inada Toshifumi、Noda Nobuo N.	4. 巻 84
2. 論文標題 The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 156 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2023.11.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurusu Reo、Morishita Hideaki、Komatsu Masaaki	4. 巻 175
2. 論文標題 p62 bodies: cytosolic zoning by phase separation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 141 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu Masaaki	4. 巻 74
2. 論文標題 p62 bodies: Phase separation, NRF2 activation, and selective autophagic degradation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IUBMB Life	6. 最初と最後の頁 1200 ~ 1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Faruk Mohammad Omar、Ichimura Yoshinobu、Komatsu Masaaki	4. 巻 112
2. 論文標題 Selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3972 ~ 3978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sanchez-Martin Pablo、Komatsu Masaaki	4. 巻 432
2. 論文標題 Physiological Stress Response by Selective Autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 53～62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2019.06.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 13件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology Autophagy and Disease (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 11th Scientific Days on Autophagy (Plenary lecture)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective autophagy of phase-separated p62: from molecular mechanism to pathophysiology
3. 学会等名 KSBMB (Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology) International Conference (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジー 分子から病態まで
3. 学会等名 第89回日本生化学会東北支部例会・特別講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Vault-phagy: selective autophagy of large cytoplasmic ribonucleoprotein particles, Vault
3. 学会等名 EMBO Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジー 分子から病態まで
3. 学会等名 日本Cell Death学会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Physiological importance of p62-phosphorylation in NRF2-activation
3. 学会等名 Frankfurt Conference on Quality Control in life Processes（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

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

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

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

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-bodies through autophagy
3. 学会等名 Seoul National University Bioscience Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

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

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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学医学部生理学第二講座 https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab0/kikan_saibou/ 文部科学省 新学術領域研究 マルチモードオートファジー 多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解 http://proteolysis.jp/multimode_autophagy/</p>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 10th International Symposium on Autophagy	開催年 2022年～2022年
---	--------------------

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------