

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：24601

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05144

研究課題名（和文）ポストリソソーム生物学研究領域の創成支援

研究課題名（英文）Support for the creation of the post-lysosomal biology research area.

研究代表者

中村 修平（Nakamura, Shuhei）

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00510611

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ポストリソソーム生物学研究を推進するため、slackを使った関連情報の共有や3ヶ月に一回のwebベースもしくは対面のミーティングでの進捗報告を通してメンバー間で緊密な連携をとりながら領域運営を進めた。また、アドバイザーの先生を交えた領域会議を合計3回開催し、研究の方向性に関する助言を得た。学会での共催のシンポジウムも3件実施し、領域の活動をアピールした。また得られた成果について論文発表を行った。これらの活動についてはHP (<https://post-lysosome.jp/>)にて情報発信を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会に直面する先進諸国において健康寿命の延伸は喫緊の課題であり、ヒトにおいて老化の抑制を真に実現するには栄養因子などの環境的要因も含めた老化・寿命制御の確固たる分子メカニズムの理解が不可欠である。本領域活動を通して、この鍵を握ると考えられるポストリソソームシグナルの理解に一定の進展が見られた。今後得られた手がかりをもとに、様々なレベルのポストリソソームシグナルの作用機序解明を進めることで、将来的には健康寿命延伸の実現に向けた新たなシーズ創出につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In order to promote research on post-lysosome biology, the members of the project team worked in close collaboration with each other through the sharing of relevant information using slack and progress reports in web-based or face-to-face meetings once every three months. In addition, a total of three area meetings were held with advisors to obtain suggestions on the direction of research. Three jointly co-sponsored symposia were held at academic conferences to promote the activities of the field. Obtained results were published as peer-reviewed papers. Information on these activities was disseminated on the website (<https://post-lysosome.jp/>).

研究分野：細胞生物学

キーワード：リソソーム プロテオミクス リピドミクス

### 1. 研究開始当初の背景

リソソームは内部に多種の消化酵素を持ち、細胞内外成分の分解を担う酸性オルガネラである。細胞外や細胞膜成分はエンドサイトーシス経路により、細胞内成分はオートファジー経路によって目的地であるリソソームへ運ばれ分解される。従来これら分解経路の研究では、リソソームへの物質輸送のメカニズム解明に焦点が置かれ、事実この数十年でその理解は飛躍的に進んだ(図1)。しかし、これまで一般的に知られている細胞内分解機構としての役割はリソソーム本来の機能のほんの一部にしか過ぎないのかもしれない。実際、最近の相次ぐ発見から、リソソームの分解産物や多彩なリソソーム構成要素が細胞内、細胞・組織間での情報伝達に積極的に関与することで細胞・個体の恒常性維持を担うことが明らかになりつつある(図1)。すなわち、生物は物質をリソソームに運んだ後のプロセス、‘ポストリソソーム’も細胞・個体の生存戦略の一部に組み込んでいると考えられるが、そこで働くシグナルの実体や作用機序の全容の理解にはまだ程遠い状況にある。本研究では、高次生命現象の中でもポストリソソームの関与が示唆され始めている寿命・老化制御機構に着目し、ポストリソソームシグナルの解明を通して、リソソームを単なる分解産物の終着点とする既存の概念を根本から転換し、多くの生命現象の起点とする新たな研究領域、「ポストリソソーム生物学」の創成につなげる。

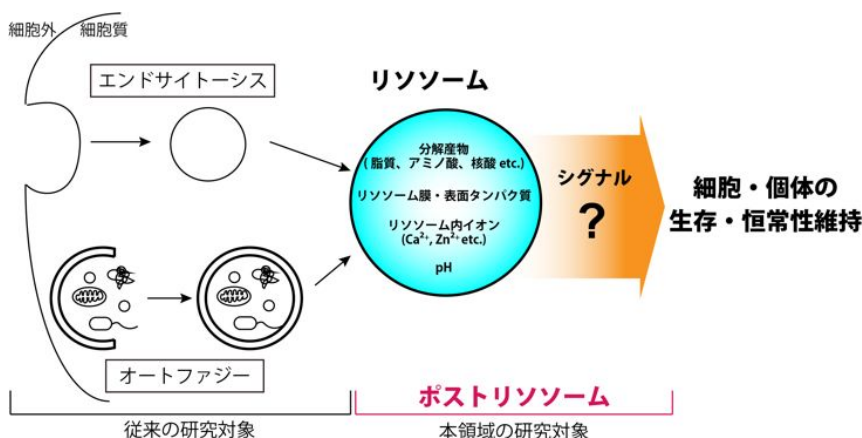


図1 本研究領域の研究対象

### 2. 研究の目的

総括班では「ポストリソソーム生物学」の創成に向け、領域方針の策定・企画・評価を行う。特に A01 中村班、A02 西村班、A03 藤田班、A04 阿部班の4班間で行う領域内融合研究において大きな成果を上げられるような体制を整える。本領域の大きな特徴として、様々なモデル生物とバックグラウンド(遺伝学、細胞生物学、発生生物学、脂質生物学、プロテオミクス)を持つ研究者によるチーム編成が挙げられる。そのため、総括班はお互いの研究をよく理解し、これらが円滑に推進され、最大限の成果が得られるようにプラットフォームとしての機能を積極的に果たす。また、研究成果の発信や領域外研究者との連携を促進することで、将来の分野拡大につなげる。

### 3. 研究の方法

1. 領域運営方針の策定: 領域の研究方針、企画調整について議論する。年に1回の全体領域会議に加え、web ベースで2ヶ月に1回細かな方向性の打ち合わせを行う。

2. 全体領域会議の開催：年1回の全体領域会議を開催し、各研究の進捗状況の報告をするとともに領域内の共同研究につながる情報交換の場とする。
3. ホームページ・SNSでの発信：研究目的や研究組織などの基本情報および研究成果を発信するためにホームページを開設するとともにSNSで成果やシンポジウム等の情報を発信する。

#### 4. 研究成果

以下に具体的に行った総括班の活動と成果を挙げる。

##### 1. 領域運営方針の策定：

約3ヶ月に1回の領域メンバーによるwebおよび対面ミーティングを行い、進捗報告をするともに、以降の研究の計画について話し合った。またslackを使った情報交換、最新の論文情報の共有などを行った。

##### 2. 全体領域会議の開催：

領域全体の会議を年1回、合計3回東京大学、徳島大学、北海道大学で開催した。領域会議では領域アドバイザー、外部の先生からのフィードバックをいただき、次の年の計画につなげた。

##### 3. ホームページ・SNSでの発信：

ポストリソソーム生物学の領域ホームページを作成し(<https://post-lysosome.jp/>)、領域の研究目的、研究成果、領域会議、シンポジウム等の情報発信を行った。日本生化学会、日本細胞生物学会、日本蛋白質学会で領域主催のシンポジウムを開催し、本領域の目的や成果の一部について紹介した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Mengying Cui, *Shuheï Nakamura et al.,	4. 巻 121
2. 論文標題 HKDC1, a target of TFEB, is essential to maintain both mitochondrial and lysosomal homeostasis, preventing cellular senescence	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2306454120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2306454120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ogura Monami, Kaminishi Tatsuya, Shima Takayuki, Torigata Miku, Bekku Nao, Tabata Keisuke, Minami Satoshi, Nishino Kohei, Nezu Akiko, Hamasaki Maho, Kosako Hidetaka, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuheï	4. 巻 24
2. 論文標題 Microautophagy regulated by <sc>STK38</sc> and <sc>GABARAPs</sc> is essential to repair lysosomes and prevent aging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e57300
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.202357300	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 Shioda Tatsuya, Takahashi Ittetsu, Ikenaka Kensuke, Fujita Naonobu, Kanki Tomotake, Oka Toshihiko, Mochizuki Hideki, Antebi Adam, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuheï	4. 巻 120
2. 論文標題 Neuronal MML-1/MXL-2 regulates systemic aging via glutamate transporter and cell nonautonomous autophagic and peroxidase activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2221553120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2221553120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nishimura Taki, Lazzeri Gianmarco, Mizushima Noboru, Covino Roberto, Tooze Sharon A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Unique amphipathic helix drives membrane insertion and enzymatic activity of ATG3	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadh1281.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.adh1281	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 該当する

1. 著者名 Zhang Wenxin, Nishimura Taki, Gahlot Deepanshi, Saito Chieko, Davis Colin, Jefferies Harold BJ, Schreiber Anne, Thukral Lipi, Tooze Sharon A	4. 巻 12
2. 論文標題 Autophagosome membrane expansion is mediated by the N-terminus and cis-membrane association of human ATG8s	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e89185.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.89185	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 該当する

1. 著者名 Oe Yukako, Kakuda Keita, Yoshimura Shin-ichiro, Hara Naohiro, Hasegawa Junya, Terawaki Seigo, Kimura Yasuyoshi, Ikenaka Kensuke, Suetsugu Shiro, Mochizuki Hideki, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 18
2. 論文標題 PACSIN1 is indispensable for amphisome-lysosome fusion during basal autophagy and subsets of selective autophagy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1010264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1010264	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 Hitomi, Yamamoto-Imoto, *Shuhei Nakamura, et al.,	4. 巻 38
2. 論文標題 Age-associated decline of MondoA drives cellular senescence through impaired autophagy and mitochondrial homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110444 ~ 110444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110444	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 該当する

1. 著者名 Oginuma Masayuki, Nishida Moana, Ohmura-Adachi Tomomi, Abe Kota, Ogamino Shohei, Mogi Chihiro, Matsui Hideaki, Ishitani Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid reverse genetics systems for <i>Nothobranchius furzeri</i> , a suitable model organism to study vertebrate aging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15972-3	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 Murakawa Tadayoshi, Nakamura Tsuyoshi, Kawaguchi Kohei, Murayama Futoshi, Zhao Ning, Stasevich Timothy J., Kimura Hiroshi, Fujita Naonobu	4. 巻 149
2. 論文標題 A <i>Drosophila</i> toolkit for HA-tagged proteins unveils a block in autophagy flux in the last instar larval fat body	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev200243.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.200243	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中村 修平	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 133
3. 書名 実験医学2023年7月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 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
研究分担者	藤田 尚信  (Fujita Naonobu)  (00506496)	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授   (12608)	
研究分担者	吉川 治孝  (Yoshikawa Harunori)  (60709567)	徳島大学・先端酵素学研究所・助教   (16101)	
研究分担者	永沼 達郎  (Naganuma Tatsuro)  (60779619)	北海道大学・薬学研究院・助教   (10101)	

#### 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0件

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
---------	---------