

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25111001

研究課題名(和文)オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで

研究課題名(英文)Multidisciplinary research on autophagy: from molecular mechanisms to disease states

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) 88,500,000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。本総括班では、領域における計画研究および公募研究の推進(企画調整)と支援を行うとともに、班会議・シンポジウムの開催、領域活動の成果の発信、「Autophagy Forum」の開設と運営、プロトコル集公開などを行った。

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 "Administrative Group" multilaterally supported and coordinated our studies in this Innovative Area; supporting our annual meetings and international symposium. On our website, we opened the Autophagy Forum, which is a discussion forum for our research outcomes. Autophagy protocols have also become available on the website.

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

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。オートファジーは、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。これまでに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えない状況にあった。オートファジーを既存分野の一部として扱ってはいまはや速やかな発展は困難であると考えられた。

2. 研究の目的

本新学術領域では、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った。本総括班では、計画研究および公募研究の推進、支援、評価を行うとともに、領域の活動と成果の領域外への発信を行った。

3. 研究の方法

本新学術領域では、年1回の班会議、総括班会議を開催し、領域内の調整や企画を決定した。総括班には連携研究者として外部評価委員をおき、定期的に本領域の評価を依頼した。領域の活動としては、班会議をオートファジー研究会と合同で開催し、さらに国際会議を開催した。領域の成果の公開は website で「Autophagy Forum」を開設・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) 領域の研究支援：

オートファジーの包括的研究体制を構築すべく、本年度は計画研究を中心としてオートファジーに関する研究の推進と、領域に関連する情報の収集・発信・交換等を行った。

また、領域全体の効率的な研究支援としては、本領域で共有する設備である高解像度 4D イメージシステム、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）を購入し、東京大学・医学系研究科に設

置した。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。

(2) 領域内共同研究の推進：

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合計 41 件であった。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としての域を超えた成果が得られたと判断される。

(3) 班会議、国際シンポジウム開催：

次に示す通り、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。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、若手の会も開催した。

第1回班会議（平成25年12月19～21日、静岡県掛川市）：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9～11日、北海道札幌市）：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15～17日、兵庫県淡路市）：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13～15日、新潟県南魚沼郡湯沢町）：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17～18日、東京都文京区）：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後援（平成29年5月29日～6月1日、奈良県奈良市）：参加者353名（日本158名、海外195名）、講演44題、ポスター168題その他、日本生化学会、日本細胞生物学会などで共催シンポジウムを企画した。

(4) ホームページおよび Autophagy Forum の開設：

採択後直ちにホームページを設置し、領域内の情報の交換の場として有効に活用した。また、班員の成果およびオートファジーに関連した論文を紹介するオートファジーフォーラムを開設した。平成30年3月31日現在107報の論文が紹介され、領域内の情報交換に寄与した。

(5) オートファジーデータベースとの連携：

創薬等支援技術基盤プラットフォーム情報拠点で扱われている、オートファジーデー

データベースと連携し、データベースの充実化に貢献した。

(6) オートファジープロトコルの公開：
領域ホームページでオートファジープロトコル集を公開した。班員が手分けして作成したもので、班内外の研究者がオートファジー研究を行う際に大きな助けとなると考えられる。

(7) 若手育成：

本新学術領域の班会議は班員だけのクロード会議とせず、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。班会議では若手による多くのポスター発表もあった。

さらに、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。

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75件)

1. Mizushima, N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol* 査読有、20:521-527 (2018).
2. Yoshii, S.R., Mizushima, N. Monitoring and measuring autophagy. *Int J Mol Sci* 査読有、18(9). pii: E1865 (2017).
3. Kuma, A., Komatsu, M., Mizushima, N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice. *Autophagy* 査読有、13:1619-1628 (2017).
4. 水島昇 オートファジー総説のメタレビュー **実験医学** 査読無、35:2466-2475 (2017).
5. 水島昇、吉森保 オートファジー関連の国内外研究会 **実験医学** 査読無、35:2476-2482 (2017).
6. Ueno, T., Komatsu, M. Autophagy in the liver: function in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 査読有、14:170-184 (2017).
7. Nakamura, S., Yoshimori, T. New insights into autophagosome-lysosome fusion. *J Cell Sci* 査読有、130:1209-1216 (2017).
8. Yamasaki, A., Noda, N.N. Structural biology of the Cvt pathway. *J Mol Biol* 査読有、429:531-542 (2017).

9. Martens, S., Nakamura, S., Yoshimori, T. Phospholipids in autophagosome formation and fusion. *J Mol Biol* 査読有、428:4819-4827 (2016).
10. Nakatogawa H. Eating the ER and the nucleus for survival under starvation conditions. *Mol Cell Oncol* 査読有、3:e1073416 (2016).
11. Jiang, P., Mizushima, N. LC3- and p62-based biochemical methods for the analysis of autophagy progression in mammalian cells *Methods* 査読有、75:13-18 (2015).
12. Yoshii, SR, Mizushima, N. Autophagy machinery in the context of mammalian mitophagy. *Biochim Biophys Acta* 査読有、1853: 2797-2801 (2015).
13. Shibutani, S.T., Saito, T. Nowag, H., Muenz, C., Yoshimori, T. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat Immunol* 査読有、16:1014-1024 (2015).
14. Hasegawa, J., Maejima, I., Iwamoto, R., Yoshimori, T. Selective autophagy: Lysophagy. *Methods* 査読有、75:128-132 (2015).
15. Noda, N.N., Mizushima, N. Atg101: not just an accessory subunit in the autophagy-initiation complex. *Cell Struct Funct* 査読有、41: 13-20 (2016).
16. Shen, H.M., Mizushima, N. At the end of the autophagic road: an emerging understanding of lysosomal functions in autophagy. *Trends Biochem Sci* 査読有、39:61-71 (2014).
17. Jiang, P., Mizushima, N. Autophagy and human diseases. *Cell Res* 査読有、24:69-79 (2014).
18. Shibutani, S.T., Yoshimori, T. A current perspective of autophagosome biogenesis. *Cell Res* 査読有、24:58-68 (2014).

[学会発表] (計113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. "Maturation of the autophagosome" EMBO Conference "Autophagy - from molecular principles to human diseases". 2017.
4. Noboru Mizushima. "Autophagy in intracellular quality control" Keystone Symposium on Aging and

- Mechanisms of Disease. 2017.
5. Noboru Mizushima. "Novel Methods for Monitoring Autophagosome Maturation and Autophagic Flux" Keystone Symposium: Autophagy Network Integration in Health and Disease. 2017.
 6. Tamotsu Yoshimori. "20 years of autophagy - Towards understanding the intracellular self-degradation system fighting against diseases" The 1st Cold Spring Harbor Asia Conference on Ubiquitin Family, Autophagy and Diseases. 2016.
 7. Noboru Mizushima. "The Life of the Autophagosome" Keystone Symposium Autophagy: Molecular and Physiological Mechanisms. 2016.
 8. Noboru Mizushima. "Initiation of Autophagosome Formation" Gordon Research Conference, Autophagy in Stress, Development & Disease. 2016.
 9. Shinji Saiki. "Autophagy and mitophagy regulation by small chemicals" The 13th conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine. 2016.
 10. Hitoshi Nakatogawa. "Mechanisms that drive nucleophagy and ER-phagy" 4th Sino-Japan Symposium on Autophagy. 2016.
 11. Noboru Mizushima, Hideaki Morishita "Live imaging and molecular dissection of organelle degradation in the lens" International Conference on the Lens 2015. 2015.
 12. Noboru Mizushima. "Formation and maturation of the autophagosome" EMBO Conference, Autophagy signalling and progression in health and disease. 2015.
 13. Tamotsu Yoshimori. "New Insights into Membrane Biogenesis and Targeting in Autophagy" EMBO Conference, Autophagy signalling and progression in health and disease. 2015.
 14. Noboru Mizushima. "Novel insights into physiological roles of autophagy in mice" Keystone Symposium on Molecular and Cellular Biology. 2015.
 15. Tamotsu Yoshimori. "New insights into membrane dynamics and role of autophagy" Keystone Symposium on Molecular and Cellular Biology. 2015.
 16. Noboru Mizushima, Hideaki Morishita "Quality control and organelle degradation in the lens" The 7th International Symposium on Autophagy. 2015.
 17. Noboru Mizushima. "Molecular

- mechanisms of autophagy" The 3rd International Symposium: Protein trafficking in health and disease. 2014.
18. Tamotsu Yoshimori. "New insights into selective autophagy" The 3rd International Symposium: Protein trafficking in health and disease. 2014.
 19. Noboru Mizushima. "Novel Insights into Autophagy Function" Keystone Symposium "Autophagy: Fundamentals to Disease". 2014.
 20. Noboru Mizushima. "Autophagosome Biogenesis: Players and Substrates" Gordon Research Conference on Autophagy in Stress, Development & Disease. 2014.
 21. Tamotsu Yoshimori. "New insights into membrane dynamics in autophagy" APOCB Congress and ASCB workshop. 2014.
 22. Noboru Mizushima. "Autophagosome formation and maturation" Buenos Aires Conference 2013 Autophagy: Molecular Mechanisms in Biology and Diseases. 2013.
 23. Tamotsu Yoshimori. "Mammalian autophagy" Its machinery, membrane dynamics, and role in diseases" Buenos Aires Conference 2013 Autophagy: Molecular Mechanisms in Biology and Diseases. 2013.
 24. Tamotsu Yoshimori. "Mechanistic insights into membrane dynamics in autophagy" The 2013 Cold Spring Harbor Asia Conference. 2013.

〔図書〕 (計 5 件)

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 241 ページ
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 224 ページ

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : パーキンソン病診断指標
 発明者 : 服部信孝、斉木臣二、波田野琢、山城一雄、石川景一、王子 悠、森 聡生、奥住文美
 権利者 : 学校法人順天堂
 種類 : 特許
 番号 : 2016-017794

出願年月日：2016年2月2日
国内外の別：国内

○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>

html

新聞等報道

1. 東京読売新聞「ふしぎ科学館 生物に大切な自食作用」（水島・小松・吉森）平成29年1月21日
2. 新潟日報「湯沢でオートファジー研究会、大隅さん「自由な発想で」信念貫く大切さ語る」（第4回班会議にて、小松）平成28年11月16日
3. 東京読売新聞夕刊「知の探検 オートファジー 細胞リサイクル、栄養補給」（水島・小松・吉森）平成27年8月6日
4. 毎日新聞「命名から半世紀、ブームの「オートファジー」多様な機能」（水島・小松・吉森）平成26年4月3日
5. 日経産業新聞「自食作用 病気治療に活用 がんや神経疾患 研究者が結集」（水島・吉森）平成26年1月20日
6. 朝日新聞「迫れ細胞リサイクル 病気の解明に期待 研究進む」（水島・吉森）平成25年12月16日

アウトリーチ活動

1. 水島昇 第126回東京大学公開講座「細胞内のリサイクルによる秩序：オートファジー」東京大学 2017年11月25日
2. 水島昇 東京大学オープンキャンパス講義 中戸川 仁 朝日新聞社広告企画プロフェッサービジット「オートファジー研究のこれまでの軌跡と最先端」高校生約60人 開智高等学校（和歌山）2017年11月21日
3. 中戸川 仁 日本バイオイメーキング学会 第26回大会市民公開講座「細胞はお腹が空くと自分を食 べる？オートファジーの仕組みと役割」一般30名 八王子市生涯学習センター 2017年9月18日
4. 「オートファジー：体の中のリサイクル」東京大学 2017年8月3日
5. 吉森保 サイエнтиスト・トーク「2016年ノーベル賞 大隅先生と挑んだオートファジーの20年」聴衆約40名（ニコニコ生放送による中継・録画放映あり、聴衆約10,000名）日本科学未来館 2016年12月18日
6. 小松雅明 高校生のための春休み特別セミナー「オートファジー（自食作用）ってなんだ？」高校生約30名 順天堂大学 2016年3月29日
7. 斉木臣二 高校生のための春休み特別セ

ミナー「オートファジーと係わる病気について」順天堂大学 2016年3月29日

8. 水島昇 音羽公開講座講演「どんどん入れ替わっている私たちの体：生命科学の紹介」音羽中学校 2015年1月17日
9. 水島昇 読売テクノフォーラム「科学の力で世界を元気に」講演「細胞内リサイクルからみた生命の不思議」一般約100名 読売大阪ビル 2014年6月25日
10. 水島昇 読売テクノフォーラム「科学の力で世界を元気に」講演「細胞内リサイクルからみた生命の不思議」一般約100名 日本プレスセンター 2014年5月10日
11. 吉森保 大阪大学X大阪ガス アカデミッククッキング、こまった時には自分を食べる？～タコもびっくりオートファジー 約30名 大阪ガスクッキングスクール 千里 2013年12月26日

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 (KOMATSTU, 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

(3) 連携研究者

岩井 一宏 (IWAI, Kazuhiro)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：60252459

内山 安男 (UCHIYAMA, Yasuo)

順天堂大学・老人性疾患病態・治療研究センター・センター長

研究者番号：10049091

大隅 良典 (OHSUMI, Yoshinori)
東京工業大学・科学技術創成研究院・荣誉
教授

研究者番号：30114416

大野 博司 (OHNO, Hiroshi)
理化学研究所・総合生命医科学研究センタ
ー・グループディレクター

研究者番号：50233226

木南 英紀 (KOMINAMI, Eiki)
順天堂大学・学長特別補佐 (医学部 名誉
教授)

研究者番号：10035496

田中 啓二 (TANAKA, Keiji)
東京都医学総合研究所・理事長
研究者番号：10108871

佐藤 栄人 (SATO, Shigeto)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：00445537

(4) 研究協力者

菅原 秀明 (SUGAWARA, Hideaki)
国立遺伝学研究所・特任教授
研究者番号：80231372