

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：12608

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：19H05708

研究課題名（和文）マクロオートファジーにおける膜動態と基質選択のメカニズム

研究課題名（英文）Mechanisms underlying membrane dynamics and target selection in macroautophagy

研究代表者

中戸川 仁（Nakatogawa, Hitoshi）

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：90414010

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 142,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、マクロオートファジーにおける膜動態と分解標的選択のメカニズムの解明を目指して実施した。結果として、オートファゴソーム前駆体の構築機構に関する理解を大きく前進させるとともに、形成中のオートファゴソーム膜の形態を制御する新たなメカニズムを発見した。また、小胞体と核の一部をちぎり取るようにしてオートファゴソームに取り込む際に、これらオルガネラを変形させるメカニズムを明らかにした。核膜孔複合体、グリコーゲン顆粒など、選択的マクロオートファジーの新規分解標的を同定することにも成功した。さらに、核成分の分解におけるマクロオートファジーとミクロオートファジーの連携を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、マクロオートファジーを支える様々な分子基盤の理解を大きく前進させるものであり、本研究で用いた酵母のみならず、ヒトを含めた他の生物種におけるオートファジー研究にも重要な指針を与えるものである。また、マクロオートファジーにおける脂質膜の形成や形態制御、オルガネラ変形の分子機構に関する成果は、関連する細胞生物学の分野に広く波及効果を与えられ、さらに将来的には、マクロオートファジーが関わる疾患の分子病態の理解や治療法の開発に関連する医薬学的研究のための基盤情報として利用されることも期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed at elucidating mechanisms underlying membrane dynamics and target selection during macroautophagy. The results largely advanced our understanding of the mechanism of autophagosome precursor formation and also revealed a novel mechanism by which the morphology of the forming autophagosomal membrane is regulated. In addition, we revealed the mechanisms of organelle deformation during selective macroautophagy of the endoplasmic reticulum and the nucleus. Our analyses also identified nuclear pore complexes and glycogen granules as novel selective targets for macroautophagy. Moreover, the interplay between macroautophagy and microautophagy in degradation of nuclear components was unraveled.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：オートファジー オートファゴソーム 選択的オートファジー オルガネラ 小胞体 核

## 1. 研究開始当初の背景

マクロオートファジーにおいて、分解の対象となる細胞成分は、オートファゴソームと呼ばれる二重膜小胞内に隔離され、リソソーム/液胞に輸送され、分解される。オートファゴソームは扁平な“隔離膜”が伸展して形成される(図1)。酵母のオートファジー関連遺伝子(ATG 遺伝子)の発見を機に、マクロオートファジーのタンパク質レベルでの分子機構の理解は急速に進んだ。しかし、本研究開始当初、その膜動態に関しては、「最初に隔離膜は何を材料としてどのように形成されるのか」、「隔離膜は何を膜の供給源としてどのようにして伸張するのか」、このような基本的問題に対する答えは得られていなかった。応募者は、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* とその無細胞系を用いて、マクロオートファジーの分子機構の解明に取り組んできた。オートファゴソーム形成における Atg タンパク質の分子機能と作動機構の理解を推進し、核、小胞体、ペルオキシソーム等を標的とする選択的マクロオートファジーの分子基盤、制御機構、生理的重要性を明らかにしてきた。一方で、積年の課題である膜形成の素過程の解明にも取り組んできた。オートファゴソームの形成は、Atg タンパク質群が集合して“pre-autophagosomal structure (PAS)”を構築することに始まる。応募者は最近、PAS において Atg9 を含むゴルジ体由来の小胞が“シード”となり“隔離膜前駆体”が形成されることを見いだした(図1)。また、Atg2-Atg18 複合体が PAS を小胞体に繋ぎ留めることを報告した。さらに、小胞体からゴルジ体への輸送小胞である COPII 小胞がオートファゴソーム膜の一部となることを示した。これら最近の発見を端緒とし、長らく謎に包まれていたマクロオートファジーにおける膜形成のメカニズムが急速に明らかになりつつある。また、応募者は最近、伸張中の隔離膜の開口部に局在化するタンパク質複合体を発見し、この複合体が細胞質超分子複合体のオートファゴソームへの取り込みに重要であることを明らかにしつつある。この発見は、マクロオートファジーにおける基質選択に新たな概念を提起することにつながることを期待された。さらに、応募者は、核の一部がちぎり取られるようにしてオートファゴソーム内に隔離され、分解されることを見いだしたが、核はマイクロオートファジーによっても分解されることが知られていた(液胞膜が陥入し、核の一部を直接液胞内に取り込んで分解する)。しかし、これら2つのモードの“ヌクレオファジー(核の選択的オートファジー)”の関係は明らかとなっていなかった。

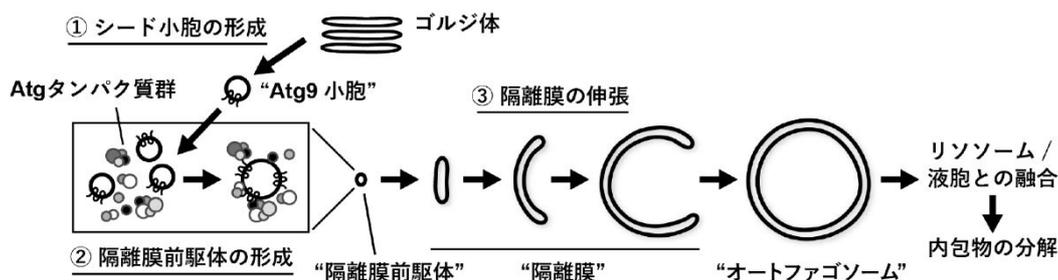


図1. オートファゴソームの形成過程と本研究の対象としたプロセス

## 2. 研究の目的

本計画研究では、マクロオートファジーにおけるオートファゴソームの形成機構、新たな基質選択のメカニズム、マクロオートファジーとマイクロオートファジーの連携に関する以下の研究を中心に推進した。

### (1) マクロオートファジーにおける膜動態の解明

マクロオートファジーにおける中心的イベントであるオートファゴソームの形成機構について、「膜形成の“シード”となる小胞の形成機構」、「シード小胞の隔離膜前駆体への変換機構」、「隔離膜の伸張機構」、「膜の供給源」など、まだ明らかとなっていない重要課題に取り組んだ。

### (2) マクロオートファジーにおける基質選択機構の解明

伸張中の隔離膜の開口部に局在化するタンパク質複合体の分子機能を明らかにするとともに、開口径のサイズ制御という新たな概念に基づく基質選択機構の存在の証明に挑んだ。また、分解基質がオートファゴソームに選択的に取り込まれるメカニズムの解明にも取り組んだ。

### (3) マクロオートファジーとマイクロオートファジーの連携

核成分の分解におけるマクロオートファジーとマイクロオートファジーのインターワークとその分子基盤および、生理的意義の解明に取り組んだ。

### (4) オートファジーによるタンパク質分解の総合的理解

オートファジックボディ(オートファゴソームの外膜と液胞膜の融合によって液胞内に遊離するオートファゴソーム内膜小胞)のプロテオーム解析をおこない、オートファジーによって分解されるタンパク質を包括的に解析し、オートファゴソームに選択的に取り込まれることが明らかとなった新規基質についてはそのメカニズムの解明に取り組んだ。

### 3. 研究の方法

分子機構の解析に優れる出芽酵母及び無細胞系を用いて、免疫沈降や質量分析によるタンパク質間相互作用解析や新規相互作用因子の同定、蛍光顕微鏡を用いたタンパク質の細胞内局在・動態解析、蛍光顕微鏡及び電子顕微鏡によるオートファジー関連膜の形態解析、構造生物学的情報を取り入れた分子機能解析、数理解析による膜の形態変化予測など、多面的なアプローチにより上記目的の達成を目指した。

### 4. 研究成果

本研究によって得られた主な成果のうち、本計画研究班が中心的な役割を果たし、論文として公表するに至ったものを中心に以下に要約する。

#### (1) マクロオートファジーにおける膜動態に関する成果

シード小胞 (Atg9 小胞) は、多くの Atg タンパク質の働きにより、隔離膜前駆体 (PAS) へと変換される。本研究では、これまでまったく未知であった、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ複合体 I (PI3KCI) の局在化機構を明らかにした。すなわち、PI3KCI は、液胞膜タンパク質 Vac8、PAS 形成の足場となる Atg1 複合体、Atg9 と、それぞれ、Atg14、Atg38、Vps30 を介して相互作用することにより、PAS に局在化することを報告した (Hitomi et al, J. Cell Biol., 222, 2023) (図 2)。

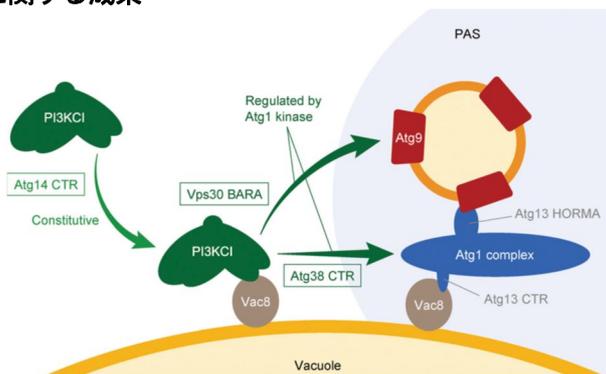


図 2. PI3KCI の PAS への局在化機構モデル

Atg24 ソーティングネキシン複合体が伸張中の隔離膜の開口端に局在化することを発見した。隔離膜の開口端は膜が強く屈曲しているため、非常に不安定であり、隔離膜の形態に大きく影響する。Atg24 複合体は、この屈曲部位に結合し、安定化させる BAR ドメインを持つ。Atg24 複合体が欠損すると、隔離膜は開口部を大きく拡張して伸張することができなくなり、リボソームやプロテアソームといった直径約 25 nm 以上の大きな細胞質粒子を取り込むことができないまま、オートファゴソームが完成することを示した。すなわち、伸張中の隔離膜の開口部を拡張させて細胞質成分を真に非選択的に取り込むメカニズムが存在することを初めて証明した (Kotani et al, Nat. Commun., 14, 2023) (図 3)。

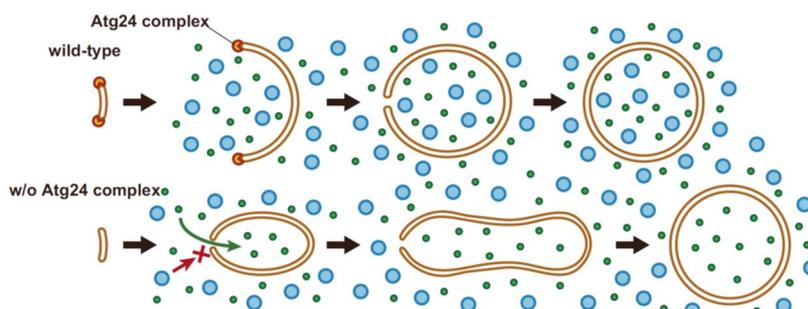


図 3. 形成中のオートファゴソームの口を拡げるメカニズム

#### (2) マクロオートファジーにおける基質選択機構に関する成果

これまでに研究代表者らは、小胞体および核の一部がちぎり取られるようにしてオートファゴソームに取り込まれて分解されることを世界に先駆けて発見し、報告した。これらのオートファジー経路は、マクロ ER ファジーおよびマクロヌクレオファジーと呼ばれる。本研究期間内には、まず、マクロ ER ファジーにおいて、細胞質にチューブあるいはシート状に広がる小胞体がどのようにして効率的にオートファゴソーム内に詰め込まれるのかを明らかにした。すなわち、レティキュロンファミリータンパク質のように小胞体膜を曲げる機能を持つ小胞体膜タンパク質 Atg40 が、隔離膜上の Atg8 と相互作用することにより、小胞体と隔離膜の接触部位に濃縮され、その部分で小胞体を局所的に折り曲げていることを示唆する結果を得た (Mochida and Yamasaki et al, Nat. Commun., 11, 2020) (図 4)。

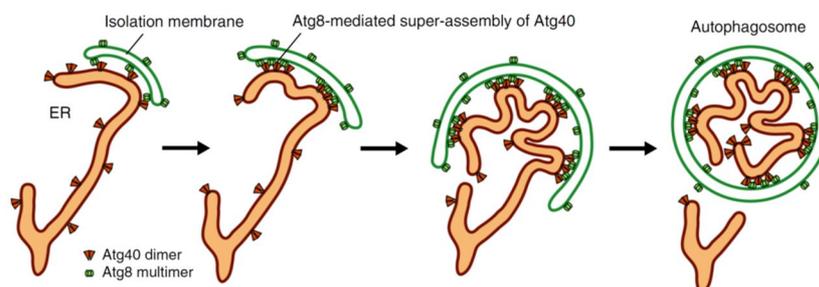


図 4. マクロ ER ファジーにおける小胞体変形機構

また、マクロヌクレオファジーにおいて核の一部がちぎり取られるメカニズムの一端を明らかにすることにも成功した。すなわち、マクロヌクレオファジーに必須の Atg39 は典型的な膜貫通ドメインを介して核外膜にアンカーされるとともに、核膜内腔領域に持つ両親媒性ヘリックスを介して核内膜に結合すること、この両親媒性ヘリックスの働きにより、核膜を細胞質側にチューブ状に突出させる機能があることを明らかにした (Mochida et al, J. Cell Biol., 221, 2022) (図5)。

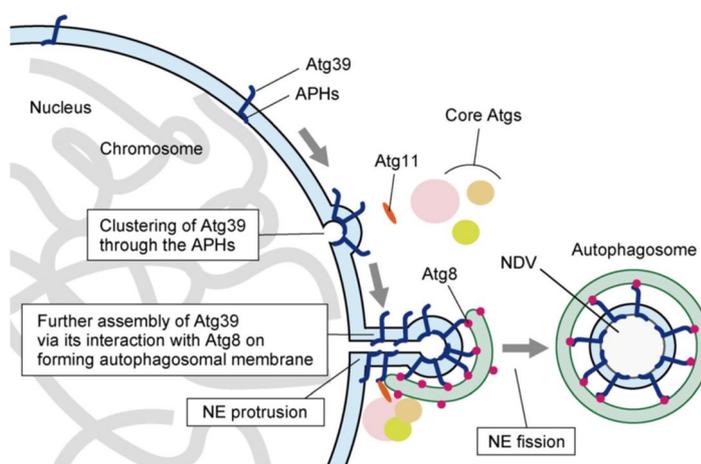


図5. マクロヌクレオファジーにおける核膜出芽機構

他にも、窒素飢餓時に、核膜孔複合体がマクロオートファジーによって選択的に (Atg11 および Atg8 の Atg8-family interacting motif 結合能に依存して) 分解されることを発見した。この時、核膜孔複合体は、上記 Atg39 依存的マクロヌクレオファジーの場合と同様の核由来二重膜小胞に埋め込まれた状態でオートファゴソームに取り込まれるが、核膜孔複合体の分解は Atg39 にはあまり依存しなかった。核膜孔複合体をオートファゴソームに積み込む未知のメカニズムが存在することが示唆された (Tomioka et al, J. Cell Biol., 219, 2020)。

### (3) マクロオートファジーとマイクロオートファジーの連携に関する成果

マクロオートファジーを介した核成分の分解、すなわち、マクロヌクレオファジーは、窒素飢餓条件で誘導され、核の一部が小胞状に食いこられるようにしてオートファゴソームに取り込まれ、分解される。Atg39 はこのプロセスに必須の因子であり、ATG39 破壊細胞は窒素飢餓時に早期に死に至る。この細胞死の原因を究明した結果、別のモードのオートファジー、すなわちマイクロヌクレオファジー (液胞膜が陥入して核の一部を直接取り込んで分解する経路) が異常に昂進し、様々な核成分が過剰に液胞に輸送されることが原因であることを明らかにした。マクロヌクレオファジーの役割のひとつに、マイクロヌクレオファジーの抑制があることが明らかとなったとともに、核成分の分解におけるマクロオートファジーとマイクロオートファジーの生理的関係を初めて示すことに成功した (Li et al, under revision)。

### (4) オートファジーによるタンパク質分解の総合的理解に関する成果

オートファジックボディの単離法を確立し (Kawamata et al, J. Biol. Chem., 298, 2022)、その内容を質量分析により網羅的に同定した。得られた結果をもとに解析を進め、グリコーゲン顆粒がマクロオートファジーによって選択的に分解されることを明らかにし、グリコーゲン顆粒のオートファゴソームへの隔離を媒介する分子として Atg45 を同定した (Isoda et al, iScience, 27, 2024) (図6)。

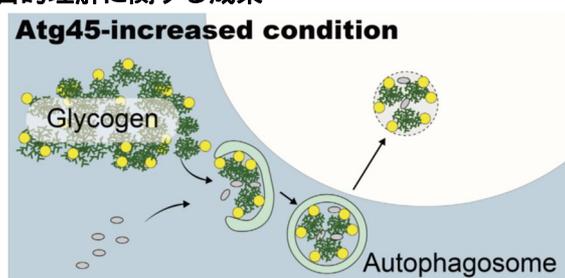


図6. グリコーゲンの選択的マクロオートファジー

他にも、非常に効率良くオートファゴソームに取り込まれるタンパク質として Hab1 を同定し、そのメカニズムを明らかにした。また、Hab1 がリボソームと結合すること、オートファジーを介したリボソームの分解に寄与する可能性を提示した (Takeda et al, EMBO J, 2024) (図7)。

また、単離したオートファジックボディを利用するなどして、リパーゼである Atg15 によるオートファジックボディの崩壊のメカニズムの理解を大きく前進させた (Kagohashi et al, J. Cell Biol., 222, 2023)。

### Cargo hitchhiking on bulk autophagy

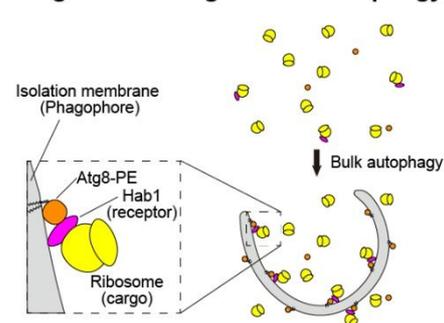


図7. マクロオートファジーにおける Hab1 の作動機構

以上

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kotani Tetsuya, Yasuda Yuri, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 175
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Autophagy, Cytoplasmic Zoning by Lipid Membranes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 155 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad099	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 -
1. 著者名 Kotani Tetsuya, Sakai Yuji, Kirisako Hiromi, Kakuta Chika, Kakuta Soichiro, Ohsumi Yoshinori, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 A mechanism that ensures non-selective cytoplasm degradation by autophagy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-41525-x	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 -
1. 著者名 Hitomi Kanae, Kotani Tetsuya, Noda Nobuo N., Kimura Yayoi, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 222
2. 論文標題 The Atg1 complex, Atg9, and Vac8 recruit PI3K complex I to the pre-autophagosomal structure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202210017	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 -
1. 著者名 Kagohashi Yoko, Sasaki Michiko, May Alexander I., Kawamata Tomoko, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 222
2. 論文標題 The mechanism of Atg15-mediated membrane disruption in autophagy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202306120	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 -

1. 著者名 Isoda Takahiro, Takeda Eigo, Hosokawa Sachiko, Hotta-Ren Shukun, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 27
2. 論文標題 Atg45 is an autophagy receptor for glycogen, a non-preferred cargo of bulk autophagy in yeast	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 109810 ~ 109810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.109810	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 -

1. 著者名 Takeda Eigo, Isoda Takahiro, Hosokawa Sachiko, Oikawa Yu, Hotta-Ren Shukun, May Alexander I, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 -
2. 論文標題 Receptor-mediated cargo hitchhiking on bulk autophagy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s44318-024-00091-8	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 -

1. 著者名 Mochida Keisuke, Otani Toshifumi, Katsumata Yuto, Kirisako Hiromi, Kakuta Chika, Kotani Tetsuya, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 221
2. 論文標題 Atg39 links and deforms the outer and inner nuclear membranes in selective autophagy of the nucleus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202103178	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 -

1. 著者名 Mochida Keisuke, Nakatogawa Hitoshi*	4. 巻 23
2. 論文標題 ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202255192	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 Mochida Keisuke, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Atg39 binding to the inner nuclear membrane triggers nuclear envelope deformation in piecemeal macronucleophagy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 3046 ~ 3047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2022.2069957	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 -

1. 著者名 Rogov Vladimir V., Nezis Ioannis P., Tsapras Panagiotis, Zhang Hong, Dagdas Yasin, Noda Nobuo N., Nakatogawa Hitoshi, Wirth Martina, Moulleron Stephane, McEwan David G., Behrends Christian, Deretic Vojo, Elazar Zvulun, Tooze Sharon A., Dikic Ivan, Lamark Trond, Johansen Terje	4. 巻 2
2. 論文標題 Atg8 family proteins, LIR/AIM motifs and other interaction modes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Autophagy Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/27694127.2023.2188523	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 Kawamata Tomoko, Makino Shiho, Kagohashi Yoko, Sasaki Michiko, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 298
2. 論文標題 A method for the isolation and characterization of autophagic bodies from yeast provides a key tool to investigate cargos of autophagy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102641 ~ 102641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102641	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 Maruyama Tatsuro, Alam Jahangir Md., Fukuda Tomoyuki, Kageyama Shun, Kirisako Hiromi, Ishii Yuki, Shimada Ichio, Ohsumi Yoshinori, Komatsu Masaaki, Kanki Tomotake, Nakatogawa Hitoshi, Noda Nobuo N.	4. 巻 28
2. 論文標題 Membrane perturbation by lipidated Atg8 underlies autophagosome biogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 583 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-021-00614-5	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 -

1. 著者名 Mochida Keisuke, Otani Toshifumi, Katsumata Yuto, Kirisako Hiromi, Kakuta Chika, Kotani Tetsuya, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 221 (2)
2. 論文標題 Atg39 links and deforms the outer and inner nuclear membranes in selective autophagy of the nucleus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202103178.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202103178	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Li Ziyang, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Degradation of nuclear components via different autophagy pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trends in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcb.2021.12.008	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Makino Shiho, Kawamata Tomoko, Iwasaki Shintaro, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Selectivity of mRNA degradation by autophagy in yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22574-6	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Matoba Kazuaki, Kotani Tetsuya, Tsutsumi Akihisa, Tsuji Takuma, Mori Takaharu, Noshiro Daisuke, Sugita Yuji, Nomura Norimichi, Iwata So, Ohsumi Yoshinori, Fujimoto Toyoshi, Nakatogawa Hitoshi, Kikkawa Masahide, Noda Nobuo N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1185 ~ 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-020-00518-w	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 -

1. 著者名 Meguro Sota, Zhuang Xizhen, Kirisako Hiromi, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 295
2. 論文標題 Pex3 confines pexophagy receptor activity of Atg36 to peroxisomes by regulating Hrr25-mediated phosphorylation and proteasomal degradation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 16292 ~ 16298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013565	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 -

1. 著者名 Mochida Keisuke, Yamasaki Akinori, Matoba Kazuaki, Kirisako Hiromi, Noda Nobuo N., Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Super-assembly of ER-phagy receptor Atg40 induces local ER remodeling at contacts with forming autophagosomal membranes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17163-y	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 -

1. 著者名 Tomioaka Yui, Kotani Tetsuya, Kirisako Hiromi, Oikawa Yu, Kimura Yayoi, Hirano Hisashi, Ohsumi Yoshinori, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 219
2. 論文標題 TORC1 inactivation stimulates autophagy of nucleoporin and nuclear pore complexes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201910063	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 -

1. 著者名 Mochida Keisuke, Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Atg8-mediated super-assembly of Atg40 induces local ER remodeling in reticulophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2299 ~ 2300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1831801	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 -

1. 著者名 Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Mechanisms governing autophagosome biogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Reviews Molecular Cell Biology	6. 最初と最後の頁 439 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41580-020-0241-0	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 -

1. 著者名 Yamasaki Akinori, Jin Yui, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 18
2. 論文標題 Mitotic phosphorylation of the ULK complex regulates cell cycle progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000718.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000718	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 -

1. 著者名 May Alexander I., Prescott Mark, Ohsumi Yoshinori	4. 巻 11
2. 論文標題 Autophagy facilitates adaptation of budding yeast to respiratory growth by recycling serine for one-carbon metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18805-x	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 -

1. 著者名 Fujioka Yuko, Alam Jahangir Md., Noshiro Daisuke, Mouri Kazunari, Ando Toshio, Okada Yasushi, May Alexander I., Knorr Roland L., Suzuki Kuninori, Ohsumi Yoshinori, Noda Nobuo N.	4. 巻 578
2. 論文標題 Phase separation organizes the site of autophagosome formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 301 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-1977-6	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 -

1. 著者名 Yamasaki Akinori, Alam Jahangir Md., Noshiro Daisuke, Hirata Eri, Fujioka Yuko, Suzuki Kuninori, Ohsumi Yoshinori, Noda Nobuo N.	4. 巻 77
2. 論文標題 Liquidity Is a Critical Determinant for Selective Autophagy of Protein Condensates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1175.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.12.026	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 -

1. 著者名 Nakatogawa H*	4. 巻 96
2. 論文標題 Autophagic degradation of the endoplasmic reticulum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.96.001	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 -

1. 著者名 Obara K*, Kotani T, Nakatogawa H, Kihara A, Kamura T	4. 巻 45
2. 論文標題 N-glycosylation of Rim21 at an unconventional site fine-tunes its behavior in the plasma membrane.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell. Struct. Funct.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.19021	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 -

〔学会発表〕 計57件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 A Mechanism That Regulates Membrane Shaping During Autophagosome Biogenesis
3. 学会等名 Gordon Conference ~ Autophagy in Stress, Development and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年 ~ 2024年

1. 発表者名 長谷川 翔紀
2. 発表標題 出芽酵母における窒素飢餓下でのヌクレオファジーの生理学的意義
3. 学会等名 第15回オートファジー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安田 悠莉
2. 発表標題 オートファゴソーム形成の開始におけるAtg1複合体とAtg2の相互作用機構の解明
3. 学会等名 第15回オートファジー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村 匠
2. 発表標題 Atg9小胞形成におけるAtg23の役割の解析
3. 学会等名 第15回オートファジー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小谷 哲也
2. 発表標題 Atg24複合体が伸張中の隔離膜の開口部の拡大を可能にしている
3. 学会等名 第15回オートファジー研究会若手の会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 出芽酵母におけるマクロヌクレオファジーの生理的意義
3. 学会等名 第15回オートファジー研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 オートファジーにおける脂質膜による細胞質ゾーニングのメカニズム
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村 匠
2. 発表標題 S. cerevisiaeにおけるマクロオートファジーによる脂肪滴分解機構の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第56回研究報告会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植田 莉保
2. 発表標題 Saccharomyces cerevisiaeにおける選択的オートファジーの新規分解標的の探索
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第56回研究報告会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 オートファゴソーム形成における膜の形態制御
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第56回研究報告会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 オートファゴソーム形成における脂質膜形態制御
3. 学会等名 第23回蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying nuclear membrane deformation during nucleophagy
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富所 暁
2. 発表標題 Atg39のリン酸化を介したヌクレオファジーの制御機構
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Morozova Ekaterina
2. 発表標題 Unraveling selectivity in endoplasmic reticulum autophagy: a search for proteins preferentially degraded via ER-phagy
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安田 悠莉
2. 発表標題 オートファジーに必須のAtg1複合体とAtg2-Atg18複合体の相互作用の解析
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 Physiological significance of nucleophagy in budding yeast
3. 学会等名 POMBE2023 Hiroshima (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富所 暁
2. 発表標題 Atg39のリン酸化を介したヌクレオファジーの制御機構の解明
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 何 家琪
2. 発表標題 Analysis of the mechanism of nuclear pore complex autophagy in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田 悠莉
2. 発表標題 オートファジーに必須のAtg1複合体とAtg2-Atg18複合体の相互作用の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 マクロヌクレオファジーによるミクロヌクレオファジーの制御とその破綻による細胞死
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 Molecular mechanism and physiological role of macronucleophagy in budding yeast
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小谷 哲也
2. 発表標題 Atg24-Atg20 complex is necessary for sequestration of large components into autophagosome
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 人見 佳菜恵
2. 発表標題 Mechanisms that target phosphatidylinositol 3-kinase complex I to the pre-autophagosomal structure
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李 子洋
2. 発表標題 The involvement of micronucleophagy in cell death caused by defective macronucleophagy
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 オートファジー・リソソーム研究の新展開
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーにおけるオルガネラ変形のメカニズム
3. 学会等名 第23回酵母合同シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 マクロヌクレオファジーにおける核膜変形のメカニズム
3. 学会等名 新学術領域「マルチモードオートファジー」第3回班会議、第14回オートファジー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村匠
2. 発表標題 オートファジー必須因子Atg9小胞の形成機構の解明に向けて
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎原和哉
2. 発表標題 出芽酵母においてオートファゴソームが液胞近傍で形成されることの意義
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷颯人
2. 発表標題 選択的オートファジーで分解されるオルガネラタンパク質の網羅的解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 目黒創太
2. 発表標題 出芽酵母におけるオートファジーレセプターのリン酸化制御機構
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田英吾、磯田隆宏、大隅良典
2. 発表標題 オートファジーにより優先的に分解される機能未知タンパク質の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第54回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧野 支保、川俣 朋子、岩崎 信太郎、大隅 良典
2. 発表標題 オートファジーを介したリボソーム-mRNA分解機構の解析
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧野 支保、川俣 朋子、岩崎 信太郎、大隅 良典
2. 発表標題 Mechanism of ribosome-associated mRNA degradation by autophagy
3. 学会等名 第22回日本RNA学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧野 支保、川俣 朋子、岩崎 信太郎、大隅 良典
2. 発表標題 Selectivity of autophagy-mediated RNA degradation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 籠橋葉子、川俣(堀江)朋子、大隅良典
2. 発表標題 オートファジックボディの膜分解メカニズムの解明
3. 学会等名 オートファジー研究会 若手の会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 籠橋葉子、川俣(堀江)朋子、大隅良典
2. 発表標題 オートファジックボディの膜崩壊メカニズムの解析
3. 学会等名 生化学会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 籠橋葉子、川俣(堀江)朋子、大隅良典
2. 発表標題 オートファジックボディの膜分解メカニズムの解明
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 礪田隆宏、武田英吾、大隅良典
2. 発表標題 出芽酵母におけるオートファジーによるグリコーゲンの取り込み
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中井春樹
2. 発表標題 オートファジーがオルガネラ脂質組成に与える影響の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第53回研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田彩月
2. 発表標題 選択的オートファジーの新規標的の探索
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第53回研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Proper membrane shaping during autophagosome biogenesis is required for non-selective sequestration of cytoplasmic components
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 人見佳菜恵
2. 発表標題 ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ複合体IのPASへの局在化機構
3. 学会等名 第13回オートファジー研究会 若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーによるオルガネラ分解のメカニズム
3. 学会等名 第62回 HiHA Webセミナー (Webinar) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Mechanism of membrane dynamics underlying autophagic degradation of the ER(オートファジーによる小胞体分解を支える膜動態のメカニズム)
3. 学会等名 日本細胞生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷哲也
2. 発表標題 The Atg2-Atg18 complex tethers pre-autophagosomal membranes to the endoplasmic reticulum
3. 学会等名 日中韓フォーサイト事業・第5回日中韓合同オートファジー研究会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Local Remodeling of the ER Membrane during its Selective Degradation by Autophagy
3. 学会等名 The 1st Symposium on Biogenesis and Trafficking of Intracellular and Extracellular Vesicles（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーの分子メカニズム研究の新展開
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Pre-autophagosomal structureの形成機構に関する新たな洞察
3. 学会等名 日本生化学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 出芽酵母におけるマクロオートファジーとマイクロオートファジーの連携
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷哲也
2. 発表標題 隔離膜伸張におけるAtg24複合体の役割
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 目黒創太
2. 発表標題 出芽酵母におけるオートファジーレセプターのリン酸化制御機構に関する解析
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊従匠哉
2. 発表標題 Atg39のリン酸化を介したヌクレオファジーの制御機構
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷聡郁
2. 発表標題 核の選択的オートファジーにおける核由来二重膜小胞の形成機構の解析
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 人見佳菜恵
2. 発表標題 PI3K複合体 のPASへの局在化機構の解析
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡優衣
2. 発表標題 Selective Autophagic Degradation of the Nuclear Pore Complex/Nucleoporins
3. 学会等名 The 9th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Atg8-mediated super-assembly of Atg40 locally remodels the ER during ER-phagy
3. 学会等名 The 9th International Symposium on Autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中戸川仁	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 酵母の選択的オートファジー 実験医学 特集「選択的オートファジー 既成概念を覆す分子機構と生理作用」2021年8月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>中戸川研究室Webページ  <a href="http://www.nakatogawa-lab.bio.titech.ac.jp/">http://www.nakatogawa-lab.bio.titech.ac.jp/</a>                  大隅研究室Webページ  <a href="http://www.ohsumilab.aro.iri.titech.ac.jp/">http://www.ohsumilab.aro.iri.titech.ac.jp/</a></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
研究分担者	大隅 良典  (Ohsumi Yoshinori)  (30114416)	東京工業大学・科学技術創成研究院・荣誉教授    (12608)	

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