

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13101

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：19H05712

研究課題名（和文）多様なミトファジーの分子機構と生理的意義の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanism and physiological role of mitophagy

研究代表者

神吉 智丈（Kanki, Tomotake）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50398088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 91,800,000円

研究成果の概要（和文）：多様性のあるミトファジーの分子機構と生理機能を複数の生物種をモデルとして解析し、ミトファジーの統合的理解を目指した。酵母では、ミトファジー制御におけるFar複合体の役割、新規分裂酵母ミトファジーレセプターAtg43の同定、ミトファジーに必須のミトコンドリア分裂因子Atg44の同定に成功した。培養細胞では、BNIP3/NIX依存性のミトファジーの生理機能やユビキチン依存性のミトファジーにおけるOPTNの役割について解析した。マウスでは廃用性筋萎縮過程におけるミトファジー誘導に関する知見が得られ、線虫では受精卵における父性ミトコンドリア分解でALLO-1とIKKE-1の関与を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリアは細胞が必要とするATPの大半を産生する重要なオルガネラであり、ミトコンドリアの機能異常は、様々な疾患や老化に関連する。ミトファジーは、細胞内の異常もしくは余剰なミトコンドリアを分解することで、ミトコンドリア恒常性を維持する機構である。本研究は、ミトファジーに関して様々なモデル生物を用いて研究を進め、その統合的理解に貢献した点や、ミトコンドリア遺伝子の母性遺伝の分子機構の理解に貢献した点で学術的意義が高い。また、ミトファジーの理解が進むとともに、この現象を老化抑制や疾患治療に応用しようとする研究が増加しており、本研究成果は、これら応用研究の基盤となる点で社会的意義が高い。

研究成果の概要（英文）：To gain an integrated understanding of mitophagy, we analyzed the molecular mechanisms and physiological roles of mitophagy using multiple species as models. In budding yeast, we elucidated the role of the Far complex in the regulation of mitophagy. In fission yeast, we identified a novel mitophagy receptor, Atg43. We also identified a novel mitochondrial fission factor Atg44, which is essential for mitophagy. In cultured cells, we analyzed the physiological function of BNIP3/NIX-dependent mitophagy and the role of OPTN in ubiquitin-dependent mitophagy. In mice, we found that mitophagy is induced during disuse muscle atrophy. In *C. elegans*, the involvement of ALLO-1 and IKKE-1 in paternal mitochondrial degradation in fertilized eggs was elucidated.

研究分野：細胞生物学

キーワード：オートファジー ミトコンドリア ミトファジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは、細胞の活動に必要な ATP の大半を産生する重要なオルガネラであり、同時にミトコンドリア自体が産生する活性酸素により酸化傷害を受けやすいオルガネラでもある。このため、ミトコンドリアの量と品質は適切に維持される必要がある。マクロオートファジーによる選択的ミトコンドリア分解 (mitochondria autophagy : 以下マイトファジーと略す) は、恒常的に誘導されている一方、分化・発生の過程で、もしくは環境ストレスにตอบสนองしてダイナミックに変動しており、細胞内に生じた余剰あるいは異常なミトコンドリアを分解することでミトコンドリア恒常性維持に寄与していると考えられている。

マイトファジーは、他のオートファジーと同様にほとんどの真核生物に見られる現象であるが、その分子機構は完全には保存されておらず、生物種ごとに特異性がある。これらの分子機構を大別すると、「レセプター依存的マイトファジー」と「ユビキチン依存的マイトファジー」に分類できる。

レセプター依存的マイトファジーは、酵母や哺乳類で認められる。出芽酵母では、ミトコンドリア外膜タンパク質 Atg32 が、哺乳類では Nix、Bnip3 など複数のミトコンドリア外膜タンパク質がマイトファジーレセプターとして報告されている。いずれもミトコンドリアと隔離膜を繋ぎ止めて選択的ミトコンドリア分解を可能にする。Atg32 の機能解析から、出芽酵母におけるマイトファジーの分子機構や生理機能に関する理解は進みつつあるが、哺乳類細胞でのそれらは不明な点が多く残されている。

哺乳類には、ユビキチン依存的マイトファジーも存在する。PINK1 と Parkin は、いずれも家族性パーキンソン病の責任遺伝子産物として知られる。ミトコンドリアが傷害を受け膜電位が低下すると、まず PINK1 が、次に Parkin がミトコンドリアに蓄積し、Parkin はミトコンドリア外膜タンパク質をユビキチン化する。ユビキチン化されたミトコンドリア外膜タンパク質は、Optineurin や NDP52 などのアダプタータンパク質を介して隔離膜と結びつけられ、最終的にマイトファジーにいたる。PINK1 と Parkin が制御するユビキチン依存的マイトファジーの分子機構の詳細解明と、その破綻によるパーキンソン病発症機序の理解が急務である。

線虫では、受精卵における精子由来(父性)ミトコンドリアを分解するマイトファジーのみが研究されており、そのマイトファジー因子として ALLO-1 が同定されている。受精卵でのマイトファジーはユビキチン依存的マイトファジーに含まれる可能性が示唆されているが、詳細は明らかにされていない。また、線虫は PINK1・Parkin ホモログ (PINK-1、PDR-1) を持つが、これらが哺乳類と同様にマイトファジーに関与しているかどうか不明である。さらに、受精卵以外の組織におけるマイトファジーはほとんど研究されていない。

マイトファジーの過程で、オートファゴソームと呼ばれる袋状の構造体がミトコンドリアを包み込むが、一般的にミトコンドリアはオートファゴソームよりはるかに大きいため、ミトコンドリアが小さく分裂される必要がある。我々は、ミトコンドリアがオートファゴソームに含まれるときに、それと同調したミトコンドリア分裂が起こっていること、さらにこの分裂は、既知の

ミトコンドリア分裂因子に依存していないことを明らかにした (Yamashita et al. *JCB* 2016)。このことは、マイトファジーに同調した未解明のミトコンドリア分裂機構の存在を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、酵母、線虫、培養細胞、マウスをモデル生物とし、研究の背景に示した問題点を解明する。具体的には、以下の点を研究目的とした。

レセプター依存のおよびユビキチン依存のマイトファジーの種々のモデル生物における多面的解析

マイトファジーとミトコンドリア分裂が同調する機構の解明

マイトファジーの生理的意義の解明: マイトファジー不能細胞、マイトファジー不能マウス、マイトファジー不能線虫の樹立と表現型を解析、ミトコンドリア母性遺伝の意義の解明、ユビキチン依存のマイトファジーとパーキンソン病病因との関連解明

3. 研究の方法

出芽酵母、分裂酵母: マイトファジーの検出には、ミトコンドリアタンパク質 Idh1 の C 末に GFP(または RFP)を繋げたキメラタンパク質 (Idh1-GFP または Idh1-RFP) を発現させ、ミトコンドリア分解の結果として切り出された GFP 量を定量した。分裂酵母遺伝子破壊株ライブラリーを用いて網羅的にマイトファジーを検出し、マイトファジーが抑制される遺伝子破壊株を選抜した。選抜された遺伝子を詳細に解析し、マイトファジー因子を決定した。

哺乳類培養細胞: HeLa 細胞にミトコンドリア移行シグナルを付けた pH 依存性蛍光タンパク質 Keima を発現し、マイトファジーを検出した。CRISPR-Cas9 法により、これまでに報告されている 5 つのマイトファジーレセプターの破壊株、二重破壊株、五重破壊株などを作製し、マイトファジーに必須なレセプター/アダプターを探索した。また、Fluoppi システム (Watanabe et al. *Sci Rep* 2017) を用いて、オートファジーアダプタータンパク質とオートファジー関連因子の相互作用を探究した。さらに、細胞内での発現が可能な人工抗体 (monobody) を用いてオートファジーアダプターと相互作用因子の結合に介入することで、マイトファジーを制御できることを確認した。

マウス: ミトコンドリア移行シグナル付き mCherry-GFP (mito-mCherry-GFP) を発現する個体を用いてマイトファジーを定量した。マウスの後肢を 2 週間ギプス固定し、ヒラメ筋や足底筋の重量の変化、遺伝子発現の変化、マイトファジーの変化を観察した。

線虫: 個体を用いた生理的条件下におけるマイトファジーイメージング系を確立し、動物個体におけるオートファジーアダプターやキナーゼによるマイトファジー制御機構の解析や新規制御因子の探索を行った。

4. 研究成果

分裂酵母のマイトファジーレセプター Atg43 の発見と機能解析 (Fukuda et al. *eLife* 2020)

分裂酵母のミトファジー因子のスクリーニングから、新規ミトファジー因子 Atg43 を同定した。Atg43 はミトコンドリア外膜の膜タンパク質で、隔離膜上の Atg8 と特異的に結合することでミトファジーを促進するミトファジーレセプターであることを明らかにし。

Far 複合体による出芽酵母ミトファジー制御機構の解明 (Innokentev et al. *eLife* 2020)

出芽酵母のミトファジー誘導には、ミトファジーレセプター Atg32 の CK2 によるリン酸化が必須であるが、ミトファジー非誘導時には Ppg1 が Atg32 を脱リン酸化することで負の制御を行っている。しかしながら、ミトファジー誘導時に Ppg1 がどのようにして不活性化されるかは不明であった。Ppg1 と複合体を形成している Far 複合体の詳細な解析により、ミトファジー非誘導時は Far8 が Atg32 と直接結合することで Atg32 の脱リン酸化状態を保っているが、ミトファジー誘導時にはこの結合が解離することで CK2 が Atg32 をリン酸化することができるようになることを明らかにした。

廃用性筋萎縮過程においてミトファジーにいるミトコンドリア分解が増加することを発見 (Yamashita et al. *J Cell Physiol.* 2021)

ミトファジー観察マウスの後肢をギプス固定し、ヒラメ筋、足底筋の廃用性萎縮を誘発したところ、コントロールと比べ活性酸素が増加し、同時にミトファジーが著しく増加していることを見出した。

酵母のミトファジーに必須であるミトコンドリア分裂因子 Atg44 の発見と機能解析 (Fukuda et al. *Mol Cell* 2023)

酵母のミトファジーに必須な新規遺伝子 Atg44 (Mitofissin) を同定した。Atg44 は僅か 73 アミノ酸からなる小分子であり、ミトコンドリア膜間スペースに局在していた。*atg44Δ* 株でミトファジーを誘導すると、ミトコンドリアから液胞に向けて突起が形成されるが、その状態でミトファジーが停止していた。また、*atg44Δ* 株はミトコンドリアが大きくなっており、ミトコンドリア分裂が抑制されていると考えられた。さらに、*in vitro* 解析から、Atg44 リコンビナントタンパク質は、脂質膜に結合し膜を切断することが明らかとなった。こうしたことから、Atg44 はミトファジー時に必要なミトコンドリア分裂を起こす因子であると結論付けた。

BNIP3/NIX 依存的ミトファジーがミトコンドリア由来活性酸素を抑制することでフェロトーシスを抑制していることを解明 (Yamashita et al. *Cell Death Differ.* 2024)

HeLa 細胞において、これまでに報告されている 5 種類のミトファジーレセプターを様々な組み合わせで破壊したところ、BNIP3 と NIX の二重破壊株でミトファジーが完全に抑制されることを見出した。この二重破壊株をミトファジー不能細胞として機能解析したところ、呼吸活性が低下し、ミトコンドリア由来の活性酸素 (mtROS) が大幅に増加していることを見出した。メタボローム解析から、この細胞は酸化ストレスに対する防御機構である Nrf2 経路が活性化されており、グルタチオンやカタラーゼが増加していること、さらにグルタチオンやカタラーゼの合成を阻害するとフェロトーシスが引き起こされることを明らかにした。こうしたことから、ミトファジーが mtROS を低く維持することでフェロトーシスから細胞を保護していると結論付けた。

ユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアは OPTN(Optineurin) - ATG9A の相互作用を介してオートファジーで分解されることを発見 (Yamano et al. *J. Cell Biol.* 2020)

哺乳類細胞のユビキチン依存性ミトファジーにおいては、アダプタータンパク質として OPTN と NDP52 が機能すると考えられていたが、両者がミトファジーを誘導する分子メカニズムには未解明な点が残されていた。本研究では、PINK1/Parkin によって付加されたユビキチン鎖がオートファジーシグナルとして読み出される新たな仕組み（従来考えられていたアダプタータンパク質と LC3 との相互作用以外の仕組み）を解明した。つまり、Fluoppi システム (Watanabe et al. *Sci Rep* 2017) を用いることで、OPTN が ATG9A (オートファゴソーム形成時に膜を供給する重要因子) と相互作用することを発見し、ユビキチン→OPTN→ATG9A という経路を介して PINK1/Parkin がミトファジーを誘導することを見出した。2019 年には海外の研究グループから「NDP52 が FIP200 (オートファジー始動複合体の構成因子) と結合することで損傷ミトコンドリア上のユビキチンをオートファジーシグナルに変換する」ことが報告されており (Vargas et al. *Mol Cell* 2019) 本研究と合わせて考えることで、PINK1/Parkin がユビキチン→NDP52→FIP200 とユビキチン→OPTN→ATG9A という 2 つの経路を介して、ミトファジーを誘導することが示され。

タンパク質キナーゼ TBK1 とオートファジーアダプターOPTN が協調して「ミトコンドリア分解のためのオートファゴソーム膜」を形成する機序を解明 (Yamano et al. *EMBO J.* 2024)

ユビキチン依存性ミトファジーにおいて、タンパク質キナーゼの TBK1 が必要であることは報告されていたが、その詳細な分子機構は不明であった。キナーゼの多くは、細胞の刺激やストレスによって活性化し、下流のシグナルをオンにする機能を持っている。本研究では、まず TBK1 がミトファジー誘導シグナルによって、活性化のスイッチがオンになることを見出した。オートファジーアダプターである OPTN はそのユビキチン結合能力を介して「損傷ミトコンドリアとオートファジー膜との接触部位」を形成する能力を持っている。TBK1 はその接触部位に集積することで、分子間リン酸化を介して、活性型へと自己変換されることを発見した。さらに、新たに開発した OPTN に対する人工抗体 (monobody) が損傷ミトコンドリアの分解を制御できることを示して、上記の TBK1 活性化仮説の妥当性を確認した。このように、本研究を通じて「ユビキチンとオートファジーアダプターの集積を介した TBK1 の活性化メカニズム」を解明した。

オートファジーアダプターALLO-1 と IKKE-1 キナーゼによる父性ミトコンドリア選択的オートファジーの制御機構を解明 (Sasaki et al. *Nature Commu.* 2024)

線虫受精卵では精子由来の父性ミトコンドリアがオートファジーによって選択的に分解されることが母性遺伝に必要であること、さらにそこに働く ALLO-1 と IKKE-1 (TBK1 ホモログ) を見出してきた。今回生きた線虫の体内を動画撮影することでこのオートファジーの様子を初めて詳細にとらえ、受精とほぼ同時に ALLO-1 が父性ミトコンドリアを識別し局在化を開始すること、さらに IKKE-1 と協働してオートファジー始動複合体をリクルートし膜形成を開始させる機構を明らかにした。また、この仕組みは上述の哺乳類におけるミトファジー制御機構と共通性が高く、基本原理が種を超えて高度に保存されていることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 39件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Hayashida Ryota, Kikuchi Reika, Imai Kenichiro, Kojima Waka, Yamada Tatsuya, Iijima Miho, Sesaki Hiromi, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki, Yamano Koji	4. 巻 299
2. 論文標題 Elucidation of ubiquitin-conjugating enzymes that interact with RBR-type ubiquitin ligases using a liquid-liquid phase separation-based method	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102822 ~ 102822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102822	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 Yamashita Shun Ichi, Kyuuma Masanao, Inoue Keiichi, Hata Yuki, Kawada Ryu, Yamabi Masaki, Fujii Yasuyuki, Sakagami Junko, Fukuda Tomoyuki, Furukawa Kentaro, Tsukamoto Satoshi, Kanki Tomotake	4. 巻 236
2. 論文標題 Mitophagy reporter mouse analysis reveals increased mitophagy activity in disease induced muscle atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 7612 ~ 7624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30404	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 Kojima Waka, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Imai Kenichiro, Kikuchi Reika, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2011 ~ 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1874133	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 Queliconi Bruno Barros, Kojima Waka, Kimura Mayumi, Imai Kenichiro, Udagawa Chisato, Motono Chie, Hirokawa Takatsugu, Tashiro Shinya, Caaveiro Jose M. M., Tsumoto Kouhei, Yamano Koji, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 134
2. 論文標題 Unfolding is the driving force for mitochondrial import and degradation of the Parkinson's disease-related protein DJ-1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	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) 10.1242/jcs.258653	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 Furukawa Kentaro, Innokentev Aleksei, Kanki Tomotake	4. 巻 -
2. 論文標題 Mitophagy regulation mediated by the Far complex in yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1042-1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1885184	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 Fukuda Tomoyuki, Kanki Tomotake	4. 巻 17
2. 論文標題 Atg43, a novel autophagy-related protein, serves as a mitophagy receptor to bridge mitochondria with phagophores in fission yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 826 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1874662	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 Fukuda Tomoyuki, Sofyantoro Fajar, Tai Yen Teng, Chia Kim Hou, Matsuda Takato, Murase Takaaki, Morozumi Yuichi, Tatebe Hisashi, Kanki Tomotake, Shiozaki Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Tripartite suppression of fission yeast TORC1 signaling by the GATOR1-Sea3 complex, the TSC complex, and Gcn2 kinase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e60969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.60969	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 Innokentev Aleksei, Furukawa Kentaro, Fukuda Tomoyuki, Saigusa Tetsu, Inoue Keiichi, Yamashita Shun-ichi, Kanki Tomotake	4. 巻 9
2. 論文標題 Association and dissociation between the mitochondrial Far complex and Atg32 regulate mitophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e63694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.63694	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 Fukuda Tomoyuki, Ebi Yuki, Saigusa Tetsu, Furukawa Kentaro, Yamashita Shun-ichi, Inoue Keiichi, Kobayashi Daiki, Yoshida Yutaka, Kanki Tomotake	4. 巻 9
2. 論文標題 Atg43 tethers isolation membranes to mitochondria to promote starvation-induced mitophagy in fission yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e61245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.61245	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 Onishi Mashun, Yamano Koji, Sato Miyuki, Matsuda Noriyuki, Okamoto Koji	4. 巻 40
2. 論文標題 Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e104705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020104705	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 Kojima Waka, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Imai Kenichiro, Kikuchi Reika, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2011 ~ 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1874133	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 Yamano Koji, Kikuchi Reika, Kojima Waka, Hayashida Ryota, Koyano Fumika, Kawawaki Junko, Shoda Takuji, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 219
2. 論文標題 Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN?ATG9A axis in mitophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201912144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201912144	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 Sasaki Taeko, Sato Miyuki	4. 巻 1865
2. 論文標題 Degradation of paternal mitochondria via mitophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129886 ~ 129886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2021.129886	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 Yamamoto Yo-hei, Kasai Ayano, Omori Hiroko, Takino Tomoe, Sugihara Munechika, Umemoto Tetsuo, Hamasaki Maho, Hatta Tomohisa, Natsume Tohru, Morimoto Richard I., Arai Ritsuko, Waguri Satoshi, Sato Miyuki, Sato Ken, Bar-Nun Shoshana, Yoshimori Tamotsu, Noda Takeshi, Nagata Kazuhiro	4. 巻 219
2. 論文標題 ERdj8 governs the size of autophagosomes during the formation process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201903127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201903127	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 Igarashi Ryoko, Yamashita Shun-ichi, Yamashita Tomohiro, Inoue Keiichi, Fukuda Tomoyuki, Fukuchi Takeo, Kanki Tomotake	4. 巻 10
2. 論文標題 Gencitabine induces Parkin-independent mitophagy through mitochondrial-resident E3 ligase MUL1-mediated stabilization of PINK1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58315-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 Furukawa Kentaro, Innokentev Aleksei, Kanki Tomotake	4. 巻 10
2. 論文標題 Regulatory Mechanisms of Mitochondrial Autophagy: Lessons From Yeast	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Plant Science	6. 最初と最後の頁 1479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpls.2019.01479	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 Koyano Fumika, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Kimura Yoko, Kimura Mayumi, Fujiki Yukio, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Parkin mediated ubiquitylation redistributes MITOL/March5 from mitochondria to peroxisomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e47728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201947728	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 Matsuda Noriyuki, Yamano Koji	4. 巻 159
2. 論文標題 Two sides of a coin: Physiological significance and molecular mechanisms for damage-induced mitochondrial localization of PINK1 and Parkin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 16 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.03.009	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 Yamashita Shun-ichi, Sugiura Yuki, Matsuoka Yuta, Maeda Rae, Inoue Keiichi, Furukawa Kentaro, Fukuda Tomoyuki, Chan David C., Kanki Tomotake	4. 巻 31
2. 論文標題 Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis by downregulating mitochondrial reactive oxygen species	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Death & Differentiation	6. 最初と最後の頁 651 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-024-01280-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 Fukuda Tomoyuki, Furukawa Kentaro, Maruyama Tatsuro, Noda Nobuo N., Kanki Tomotake	4. 巻 19
2. 論文標題 Mitofissin: a novel mitochondrial fission protein that facilitates mitophagy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 3019 ~ 3021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2023.2237343	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 Fukuda Tomoyuki, Furukawa Kentaro, Kanki Tomotake	4. 巻 83
2. 論文標題 Meet the authors: Tomoyuki Fukuda, Kentaro Furukawa, and Tomotake Kanki	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1953 ~ 1955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2023.05.016	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 Fukuda Tomoyuki et al.	4. 巻 83
2. 論文標題 The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 2045 ~ 2058.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2023.04.022	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 Fukuda Tomoyuki, Saigusa Tetsu, Furukawa Kentaro, Inoue Keiichi, Yamashita Shun-ichi, Kanki Tomotake	4. 巻 19
2. 論文標題 Hva22, a REEP family protein in fission yeast, promotes reticulophagy in collaboration with a receptor protein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2657 ~ 2667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2023.2214029	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 Kawasaki Ichiro, Sugiura Kenta, Sasaki Taeko, Matsuda Noriyuki, Sato Miyuki, Sato Ken	4. 巻 15
2. 論文標題 MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2024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/s41467-024-44928-6	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 Sasaki Taeko, Kushida Yasuharu, Norizuki Takuya, Kosako Hidetaka, Sato Ken, Sato Miyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 ALL0-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy	5. 発行年 2024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/s41467-024-45863-2	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 Yamano Koji, Sawada Momoha, Kikuchi Reika, Nagataki Kafu, Kojima Waka, Endo Ryu, Kinefuchi Hiroki, Sugihara Atsushi, Fujino Tomoshige, Watanabe Aiko, Tanaka Keiji, Hayashi Gosuke, Murakami Hiroshi, Matsuda Noriyuki	4. 巻 43
2. 論文標題 Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 754 ~ 779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s44318-024-00036-1	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19件(うち招待講演 8件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tomotake Kanki
2. 発表標題 Atg44 drives mitochondrial fission required for mitophagy
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriyuki Matsuda, and Fumika Koyano
2. 発表標題 FAF2-p97/VCP complex suppresses pexophagy in a ubiquitylation-dependent fashion
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taeko Sasaki, Yasuharu Kushida, Hidetaka Kosako, Ken Sato, Miyuki Sato
2. 発表標題 The underlying mechanism of selective elimination of paternal mitochondria in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神吉智丈
2. 発表標題 ミトコンドリアオートファジーの誘導機構
3. 学会等名 J-mit 特別 オンラインシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriyuki Matsuda
2. 発表標題 PINK1, Parkin and the ubiquitin system
3. 学会等名 5th World Parkinson Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriyuki Matsuda
2. 発表標題 New role for PINK1/Parkin-mediated ubiquitylation
3. 学会等名 Singapore Mitochondrial Mini-Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Norizuki, Taeko Sasaki, Yasuharu Kushida, Nobuo N. Noda, Ken Sato, and Miyuki Sato
2. 発表標題 Analyses of mechanisms of ALL0-1 targeting to the paternal organelles in embryos
3. 学会等名 24th International C. elegans Conference ((国際学会))
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能制御学分野 https://www.med.niigata-u.ac.jp/mit/

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	松田 憲之 (Matsuda Noriyuki) (10332272)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 (12602)	
研究分担者	佐藤 美由紀 (Sato Miyuki) (70321768)	群馬大学・生体調節研究所・教授 (12301)	

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			
米国	ミシガン大学			
米国	カリフォルニア工科大学			
韓国	Seoul National University			