

令和2（2020）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

【1. 日本側拠点機関名】新潟大学

【2. 日本側研究代表者 所属部局名・職名・氏名】医歯学系・客員教授・小松雅明

【3. 日本側協力機関名】順天堂大学、東京大学、福島県立医科大学、（公財）東京都医学総合研究所

【4. 研究課題名】オートファジー、代謝と神経変性疾患

【5. 研究分野】

オートファジーの研究は、大隅良典博士らの出芽酵母を用いた先駆的な研究、すなわち出芽酵母オートファジーの発見とそれを制御する *ATG (AuTophaGy)* 遺伝子の同定により飛躍的に進みました (*Ohsumi Cell Res* 2014)。ATG 遺伝子群の多くは真核生物に広く保存されているため、逆遺伝学的手法（マウスなどで ATG 遺伝子を壊して、オートファジーの機能を調べる手法）を用いてオートファジーの基本的生理機能、例えば、飢餓適応、発生、タンパク質・細胞小器官恒常性、細胞内病原体分解などが明らかにされました (*Mizushima & Komatsu Cell* 2011)。さらに神経変性疾患やがんとの関連も注目されるようになりました。このような分野の爆発的な広がりを背景に、2016年、大隅良典博士にノーベル生理学・医学賞が授与されました。華々しい分野の発展の一方で、これまでのオートファジー研究は重要な因子の同定と基本的な生理機能の解明に集中し、メカニズムの理解やオートファジーの異常による病態発症機序の解明には至っていません。新しい発見が次の謎を生み出す状態であり、未だ過渡期と言える研究分野です。

【6. 実施期間】和暦（西暦）平成27年（2015年）8月～和暦（西暦）令和4年（2022年）3月（7年間）

【7. 中国および韓国との中核的な国際研究交流拠点形成】

中国科学院の Hong Zhang 博士は線虫を用いたスクリーニングにより高等動物特異的なオートファジー関連遺伝子を同定してきました (*Cell* 2009, *Cell* 2010, *Dev Cell* 2011, *Mol Cell* 2013, *Nat Cell Biol* 2014 など)。新潟大学の小松はオートファジー関連遺伝子改変マウスの作出、解析を主体に、高等動物におけるオートファジーの生理機能を明らかにしてきました (*J Cell Biol* 2005, *Nature* 2006, *Cell* 2007, *Nat Cell Biol* 2010, *Mol Cell* 2013 など)。延世大学医学部の Myung-Shik Lee 博士は代謝性疾患の専門家であり、小松が作出した遺伝子改変マウスを利用し、オートファジーの異常による病態生理、特にヒト代謝性疾患との関連を明らかにしてきました (*Cell Metab* 2008, *Nat Med* 2013, *J Clin Invest* 2014, *Nat Commun* 2014 など)。これまでの Hong Zhang 博士、小松、Myung-Shik Lee 博士の研究実績を基軸に「オートファジーの新しい側面や高次機能を同定するとともに、それらのヒト病態との関連を明らかにする」こと、さらに国際的に活躍できる人材育成のため、若手研究者の相互訪問および多彩な専門分野のシニア研究者による研究指導にも力を入れ、将来にわたる3カ国間の継続的交流発展を目的に2015年8月に本事業が開始されました。7年間の事業を通して、オートファジーの高次機能に関与する因子の情報やマテリアルの共有や定期的な若手研究者の交流を通じて3カ国の強固な共同研究体制が構築できました。

【8. 次世代の中核を担う若手研究者の育成】

令和2（2020）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

本事業には、多くの20、30代の大学院生、ポスドク、助教が参画しました。若手研究者を3カ国間セミナーやオートファジー関連学会、研究会に積極的に参加を促し、国際的に活躍できる人材育成を目指しました。また、若手主導の国際ワークショップによる、若手研究者間の人的交流も促してきました。さらに、拠点機関にとどまらず、本事業に参画した分子細胞生物学（東京大学 水島昇教授）、超微形態学（福島県立医科大学 和栗聡教授）、発生工学（新潟大学 崎村建司教授）、生化学（東京都医学総合研究所 田中啓二理事長）などの著名なシニア研究者と交流することで専門分野の深い学識と学際分野の幅広い知識を習得した若手研究者を養成してきました。

【9. 研究の背景・目的等】

日本を中心とした ATG 遺伝子の遺伝子改変マウスを用いた研究により、オートファジーの障害が神経変性疾患、代謝疾患や腫瘍形成を引き起こすことが明らかになりました。しかし、これら病態発症は、オートファジーの基本的生理機能の障害、すなわち「構成要素の供給不足」や「細胞内品質管理不全」だけでは説明がつかず、オートファジーによる複雑な細胞内制御機構の存在を暗示します。本事業では、3カ国の拠点機関の特徴や得意な技術を生かし「高等動物特異的かつ新規オートファジーを同定し、その生理的機能およびヒト疾患、特に神経変性疾患、がん・代謝性疾患との関連を明らかにする」ことを目的としました。

【10. 成果・今後の抱負等】

特筆すべき拠点内共同研究による研究成果

1. 肝細胞がん患者のがん細胞において、マロリー小体と呼ばれる構造体が大量に存在することが知られています。この構造体の主成分である選択的オートファジー分解基質 p62/SQSTM1 が、肝細胞がんの増殖や抗がん剤耐性に有利な状態へと誘導する仕組みがあること、さらに、その仕組みを打ち消す新規化合物が肝細胞がんの増殖を抑制し、抗がん剤に対する感受性を増加させることを見出しました (*Nat Commun* 2016)。
2. 栄養飢餓に応じて脂肪酸酸化を抑制する核内受容体コリプレッサー1 (NCoR1) がオートファジー依存的に分解されること、オートファジーを肝臓で抑制すると NCoR1 の異常蓄積によりエネルギー源であるケトン体の産生が低下することを見出しました。この研究成果は、オートファジーの新たな細胞生理機能の発見のみならず、代謝性疾患に代表される生活習慣病の予防や治療につながるものです (*Nat Commun* 2019)。
3. 選択的オートファジーを阻害する人工プローブなどを駆使し、p62 顆粒には多数のオートファジー関連たんぱく質が集積、p62 顆粒上で多数のオートファゴソームが形成されること、p62 とオートファゴソーム局在たんぱく質 ATG8 ファミリーたんぱく質との結合により p62 顆粒がオートファゴソームに取り囲まれ、選択的オートファジーにより分解されることを明らかにしました。さらに、p62 顆粒は抗酸化ストレスのマスター転写因子 Nrf2 を分解に導く Keap1 を隔離することで Nrf2 を活性化する機能的液滴であることを見出しました。これらの結果は、新たな選択的オートファジーの分子機構、生理作用を示すだけでなく、肝臓がんや神経変性疾患における p62 構造体の病態生理的意義を再考させるものです (*Nat Commun* 2021)。

今後の抱負

本事業は、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」

(https://proteolysis.jp/multimode_autophagy/) に継承されており、引き続き研究推進、若

令和2（2020）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

手育成を行っていきます。国際交流に関しても、日中、日韓の二国間研究会などを通じて継続していく予定です。