

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学I)



研究課題名 新しく発見したオートファジー機構の包括的理解とその「オートファジー病」への応用

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 しみず しげおみ
清水 重臣

研究分野：細胞生物学、生化学

キーワード：オートファジー、細胞死

【研究の背景・目的】

オートファジーとは、自己構成成分を大規模に分解する細胞機能であり、生体を構成する全ての細胞が保有している。この細胞機能は、新陳代謝や細胞のリモデリング、細胞浄化などに寄与しており、その破綻は神経変性疾患や癌など、多くの疾患の温床となりうる。従来、オートファジーを実行する分子機構は単一の経路によって支配されているものと信じられ、その理解のもとに、オートファジーの生理的、病理的役割が論じられてきた。しかしながら、我々が新たなオートファジー分子機構を発見したことにより、オートファジーを理解する為には、2経路のオートファジーを包括的に解析する必要が生じている(図1)。

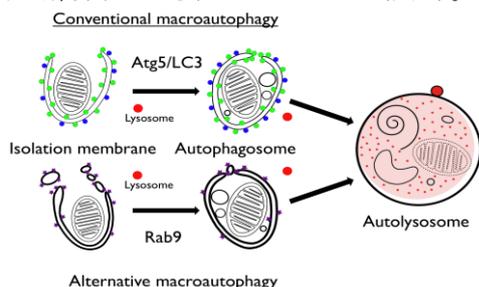


図1 哺乳動物細胞の有する二つのオートファジー実行機構

本研究では、このようなオートファジー研究の現状を踏まえて、両経路のオートファジーの生理機能を把握するとともに、それらの変調によって生じる一連の疾患群の病態機序を解析する。また、これらの知見を基盤として、新たな疾患治療の糸口をつかむことを目的とする。

【研究の方法】

上記目的を達成する為、以下の研究を行う。

1) 新規オートファジー機構の解析

新規オートファジー機構に関わる分子を同定し、実行機構の素過程を解明する。具体的には、ケミカルバイオロジーや網羅的リン酸化マスマスペクトルを用いた解析を行う。

2) オートファジーの生理機能解析

新規オートファジーが誘導されないマウスを作製して、新規オートファジーあるいは総体としてのオートファジーの役割を、マウスの個体レベルで解析する。

3) 『オートファジー病』の基本原理解析

オートファジーの変調に関連する疾患群を明

らかにするとともに、オートファジーの破綻から疾患発症に至る病態メカニズムを解析する。

4) 『オートファジー病』の治療法開発

オートファジーを選択的に誘導できる低分子化合物を同定し、種々の疾患モデルマウスに応用し、その治療効果を判定する。

【期待される成果と意義】

本研究は申請者自らが発見した新規オートファジーの解析を基に、オートファジー機構の全容を解明するという、先駆的な研究である。また本研究では、オートファジーの変調が多様な疾患の病因となっている事に着目し、『オートファジー病』という新たな概念を提示した。多様な疾患を、共通の病態メカニズムから捉え、新たな治療法開発に結びつけたいと考えている。

本研究によって、以下の成果が期待される。①各種オートファジー並びに総体としてのオートファジーの生理的、病理的役割が解明される。②オートファジーが関連する疾患の選定、診断法開発、治療法開発に資する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishida, Y., Arakawa, S., Fujitani, K., Yamaguchi, H., Mizuta, T., Kanaseki, T., Komatsu, M., Otsu, K., Tsujimoto, Y. and Shimizu, S. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* 461, 654-658 (2009)
- Shimizu, S., Kanaseki, T., Mizushima, N., Mizuta, K., Arakawa-Kobayashi, S., Thompson, C.B. and Tsujimoto, Y. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nature Cell Biol.* 6, 1221-1228 (2004)

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
167,200千円

【ホームページ等】

<http://www.tmd.ac.jp/mri/pcb/index.html>