

課題名：オートファジーの異常に伴う疾患の克服：健康社会実現へ向けて

氏名：小松雅明

機関名：公益財団法人東京都医学総合研究所

1. 研究の背景

わたしたちの体を構成している最も大切なパーツであるたんぱく質は「合成」と「分解」を繰り返しています。このリサイクル（新陳代謝）システムは、細胞の恒常性や個体としての健康を維持するために必須な役割を果たしています。わたしたちの研究グループでは、たんぱく質リサイクルシステムの主役であるオートファジー（自食作用）が細胞内に生じた不良品・不用品の効率的な除去のために積極的に作動されることを明らかにしてきました。

2. 研究の目標

本研究では、健康を守るための生体監視システムであるオートファジーの破綻により引き起こされる神経変性疾患、がん等の重篤疾患の病態発症機構の解明を目指します。

3. 研究の特色

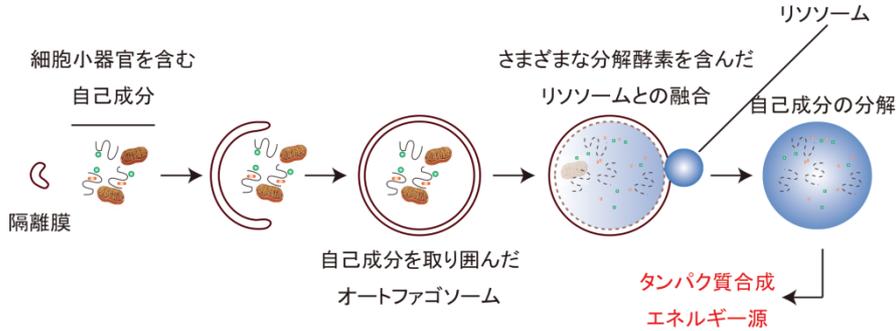
本課題は、現在、国内外で未曾有の発展を遂げているオートファジー研究の中で、これまでわたしたちが先導してきた「選択的オートファジーの分子機構およびその破綻による病態発症機構の解明」に焦点を当て、健康社会実現を目指した先駆的研究を展開することにあります。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

オートファジーを自在に制御できるシステムは、人が長く健康に生きるヒントを与えることができます。本研究の推進は、「寿命の解明」や「長寿社会において健康を守る科学」に貢献する波及効果を持ちます。

オートファジー

オートファジー（自食作用）



オートファジーの生理機能

1. 飢餓適応型オートファジー (Starvation-induced autophagy)
タンパク質新生およびエネルギー源の為のアミノ酸供給
初期発生や新生児飢餓時に発動。

2. 恒常的オートファジー (Constitutive autophagy)
恒常的なタンパク質・オルガネラの代謝、易凝集性タンパク質の除去
有糸分裂後の細胞の恒常性維持に必要。

恒常的オートファジーの異常は重篤な疾患を引き起こす

神経変性疾患

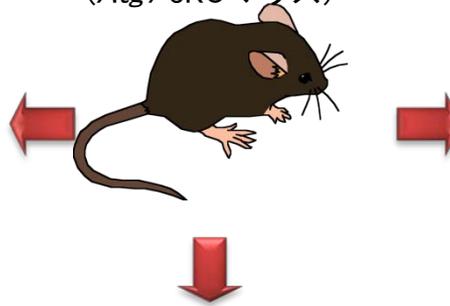
Nervous system

Nestin Cre tg (Brain)
Pcp2 Cre tg (Purkinje cells)
POMC Cre tg (Hypothalamus)
SF-1 Cre tg (Ventromedial hypothalamus)
Vacht Cre tg (Motor neuron)
TH Cre tg (Dopaminergic neuron)

貧血

大腸炎

条件付きオートファジー欠損マウス
(Atg7 cKOマウス)



Others

villin Cre tg (Intestinal epithelium)
Vav Cre tg (Hematopoietic cells)
CGA cre tg (Pituitary gland)

肝炎、肝がん

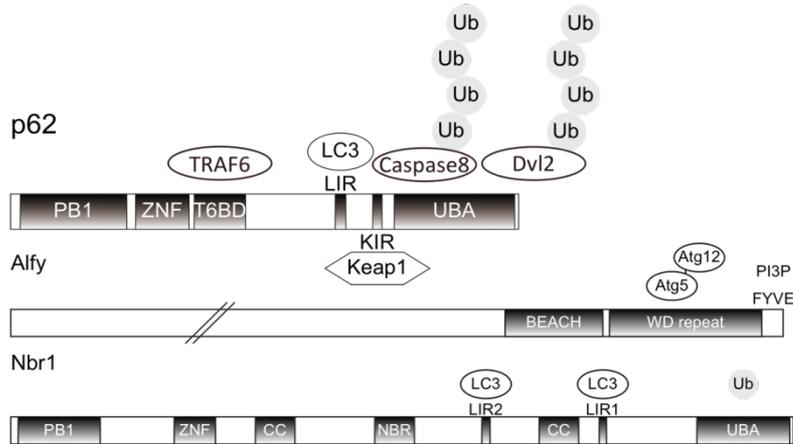
Metabolic pathway

Alb Cre tg (Liver)
Mx1 Cre tg (Liver)
RIP-Cre tg (beta-pancreatic cells)
MCK-Cre tg (Muscle)
Fabp4 Cre tg (Adipose tissue)
MLK Cre tg (Skeletal muscle)

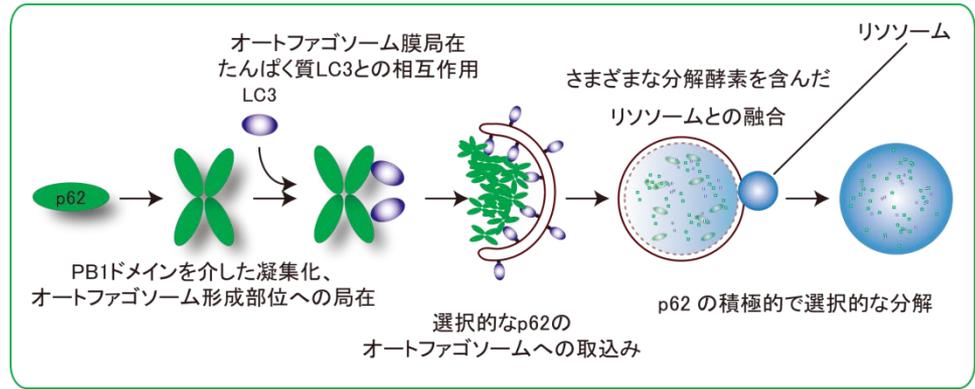
糖尿病

ミオパチー

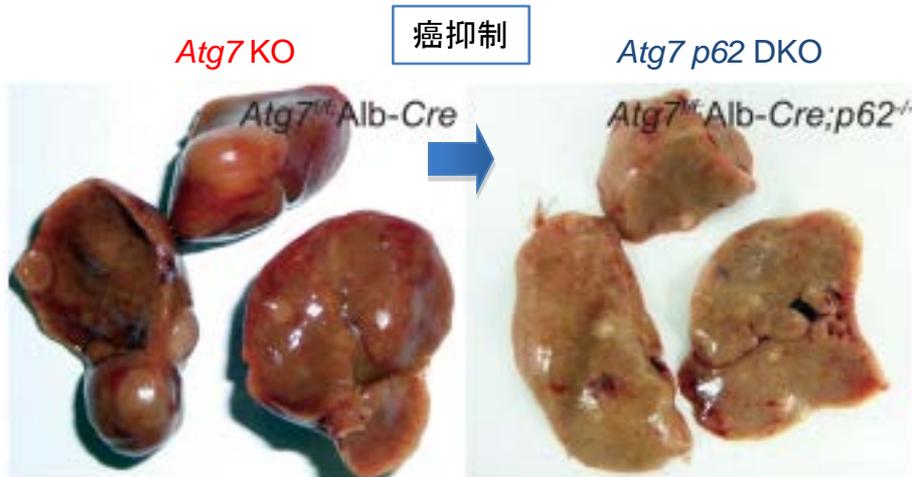
オートファジー選択的基質群



オートファジー選択的基質p62の分解機構



オートファジー選択的基質p62の蓄積は腫瘍化に關与する



Takamura A., et al., *Genes Dev* 2011, Inami Y., et al., *J Cell Biol* 2011

研究構想

1. 選択的オートファジーの分子機構の解明
2. オートファジー選択的基質群遺伝子改変マウスの作製、解析
3. オートファジー選択的基質群モニタリングマウスの作製、解析

将来展望

1. 既存の概念にない病態発症機構の提唱
2. 基質代謝モニターマウスにより、病態発症における基質群の動態を *in vivo* で観察
3. がん、糖尿病、神経変性疾患などの重篤疾患の治療法の足がかり