

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	オートファジーの分子機構と生理機能に関する分野横断型研究
研究機関・ 部局・職名	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
氏名	水島 昇

1. 当該年度の研究目的

オートファジーはリソソームを分解の場とする細胞質成分の大規模な分解系である。細胞質の一部がオートファゴソームによって取り囲まれ、次にそれがリソソームと融合することによって内容物が分解される。この系によって細胞内のタンパク質やオルガネラが分解され、生じた分解産物はさまざまな用途に利用される。オートファジー研究は飛躍的に成長しているものの、未解決な重要課題が多く残されている。オートファジーは栄養飢餓やミトコンドリア障害などによって活性化されるが、その基本メカニズムが明らかになっていない。そこで平成22年度のひとつめの目的は、オートファジー制御機構の解析として、特にインスリンシグナル、オートファジー上流因子の直接作用、傷害ミトコンドリアの除去機構について明らかにすることを目指す。ふたつ目の目的は、全身のモザイク状オートファジー不全マウスにおける腫瘍形成機構の解析を通じて、長期間オートファジー不全による効果を知ることにある。新しいモデルマウスを用いることで、これまでの実験系ではわからなかった新しいオートファジーの役割が見いだされることが期待される。

2. 研究の実施状況

パーキンソン病原因因子のひとつであるパーキンは、オートファジーによる不良ミトコンドリアの除去を行うことが知られているが、この作用に加えてパーキンはミトコンドリア外膜タンパク質の広範な分解を担っていることがわかった。これはプロテアソーム依存的であり、プロテアソームが不良ミトコンドリアに局在化することも明らかにした。これらの結果から、パーキンはタンパク質レベルでのミトコンドリア外膜の修復と、オルガネラレベルでのミトコンドリア丸ごとの分解の両方を制御していると考えられた。この成果は J. Biol. Chem に採択され、直ちにオンライン公開された。さらにオートファジー因子によるミトコンドリア認識の解析を進めている。

一方、オートファジーの長期間欠損の効果として Atg5 モザイクマウスを用いてすでに観察していた腫瘍形成について、腫瘍病変を中心とした組織学的解析、生化学的解析を行った。これらの結果は Genes & Development 誌に採択された(公開は23年度)。このモザイクマウスをもちいることでその他のオートファジー長期不全の効果も同時に解析することができるため、細胞内品質管理の観点から細胞内タンパク質とオルガネラの質的变化について研究を継続している。その他の計画されている組織特異的ノックアウトマウスなどの作製も順調に進行している。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 8 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <p>Yoshii, S.R., Kishi, C., Ishihara, N., <u>Mizushima, N.</u> Parkin mediates proteasome-dependent protein degradation and rupture of the outer mitochondrial membrane. <i>J. Biol. Chem.</i> in press (3 月 18 日オンライン公開)</p> <p>Asano, T., Komatsu, M., Yamaguchi-Iwai, Y., Ishikawa, F., <u>Mizushima, N.</u>, Iwai, K. Distinct mechanisms of ferritin delivery to lysosomes in iron depleted and iron-replete cells. <i>Mol. Cell. Biol.</i> (3 月 28 日オンライン公開)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 5 件</p> <p>久万亜紀子、水島昇 飢餓における mTOR の役割:オートファジー誘導とリソソーム生合成 実験医学 29, 877-882 (2011)</p> <p>久万亜紀子、水島昇 飢餓における細胞応答:オートファジー アディポサイエンス</p> <p>塚本 智史、水島昇 オートファジーの受精卵発生における役割 Hormone Frontier in Gynecology 18, 53-58 (2011)</p> <p>貝塚剛志、水島昇 オートファジーの分子機構と生理機能 血液内科 62, 127-134 (2011)</p> <p>西村多喜、高村聡人、水島昇 オートファジーと癌抑制 実験医学 29, 236-241 (2011)</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>Takamura, A., Komatsu, M., Hara, T., Sakamoto, A., Kishi, C., Waguri, S., Eishi, Y., Hino, O., Tanaka, K., <u>Mizushima, N.</u> Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. <i>Genes Dev.</i></p>
<p>会議発表</p> <p>計 1 件</p>	<p>専門家向け 計 1 件</p> <p>Noboru Mizushima, “Hierarchical Relationships among Mammalian Atg Proteins” Keystone symposium on Autophagy, Whistler, Canada, 2011.3.27-4.1</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.tmd.ac.jp/med/phy2/index.html</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>平成 23 年度に 2 件を予定しており、その打ち合わせを開始している。</p>

様式19 別紙1

新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	139,000,000	0	45,000,000	94,000,000
間接経費	41,700,000	0	13,500,000	28,200,000
合計	180,700,000	0	58,500,000	122,200,000

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	45,000,000	0	45,000,000	742,291	44,257,709
間接経費	0	13,500,000	0	13,500,000	222,750	13,277,250
合計	0	58,500,000	0	58,500,000	965,041	57,534,959

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	742,291	マウス、研究試薬、抗体、オリゴDNA、等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	742,291	
間接経費計	222,750	
合計	965,041	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		