

課題番号	LS132
------	-------

**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 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	オートファジーの異常に伴う疾患の克服:健康社会実現へ向けて
研究機関・ 部局・職名	財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・副参事研究員
氏名	小松 雅明

1. 当該年度の研究目的

オートファジーは小胞体ないしはその近傍の構造体から出現した構造体(隔離膜)が伸長して細胞質成分を取り囲んだオートファゴソームが形成される過程と、生じたオートファゴソームがエンドソームないしはリソソームと融合し内容物を消化する2つの過程から構成されている。飢餓適応としてのオートファジーの重要性の一方で、我々の研究グループは栄養条件に関わらず起こっている恒常的オートファジーの減弱が様々な重篤疾患を引き起こすことを明らかにしてきた。しかし、その病態発症メカニズムはほとんど不明なままであった。本研究計画では、病態発症抑制機構としての選択的オートファジーに焦点をあて、その分子機構および病態生理的意義の解明を目指す。本年度は肝オートファジーの減弱による肝腫瘍形成ないしは腫瘍増殖とオートファジー選択的基質 p62 関連を明らかにすることを第一の目標とした。また、本研究課題の柱であり急務である、オートファジー選択的基質群の遺伝子改変マウスの整備に邁進する。

2. 研究の実施状況

我々は、オートファジー選択的基質 p62 がユビキチンリガーゼアダプタータンパク質 Keap1 と直接相互作用し、Keap1 のターゲットであるストレス応答性転写因子 Nrf2 の分解を阻害することを見出した(Nature Cell Biol., 2010)。つまり、細胞は、p62 の蓄積を介して酸化ストレスを巧みに回避する機構があることを見つけた。肝細胞がんにおいて、オートファジーの障害ないしは p62 遺伝子の発現上昇により p62 が過剰に蓄積されている。それを起因に、**新しく見出した酸化ストレス防御システムを恒常的に活性化させ、自身を酸化ストレスから守る**という生存戦略がとられていると想定される。平成23年度は、マウス肝臓においてオートファジー欠損が長期間継続すると腫瘍が形成されること、その腫瘍増殖は p62 を同時欠損させると大幅に抑制されることを見出した(Gene & Dev., 2011)。さらに、ヒト肝細胞癌株やヒト肝細胞癌組織において p62 を介して Nrf2 が活性化され癌細胞の増殖に寄与すること、それは p62 と Keap1 の結合依存的であることを証明した(J. Cell Biol., 2011)。

一方、オートファジー選択的基質 p62、Nbr1 の GFP タグ付きノックインマウス、Nbr1 条件付き KO マウス、さらに p62 結合タンパク質 Alf1 の条件付き KO マウス、リソソームトランスポーターX の条件付き KO マウスの作製を終了した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計10件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計4件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mizushima, N., and <u>M. Komatsu</u>. Autophagy: renovation of cells and tissues. <i>Cell</i>. 147:728–741, 2011. 2. **Takamura, A., **M. Komatsu, T. Hara, A. Sakamoto, C. Kishi, S. Waguri, Y. Eishi, O. Hino, K. Tanaka, and N. Mizushima. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. <i>Genes Dev</i>. 25:795–800, 2011. **equal contribution. 3. Inami, Y., S. Waguri, A. Sakamoto, T. Kouno, K. Nakada, O. Hino, S. Watanabe, J. Ando, M. Iwadate, M. Yamamoto, M.S. Lee, K. Tanaka, and <u>M. Komatsu</u>. Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. <i>J Cell Biol</i>. 193:275–284, 2011. 4. Isogai, S., D. Morimoto, K. Arita, S. Unzai, T. Tenno, J. Hasegawa, Y.S. Sou, <u>M. Komatsu</u>, K. Tanaka, M. Shirakawa, and H. Tochio. Crystal structure of the ubiquitin-associated (UBA) domain of p62 and its interaction with ubiquitin. <i>J Biol Chem</i>. 286:31864–31874, 2011. <p>(掲載済み一査読無し) 計6件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Komatsu, M.</u> Potential role of p62 in tumor development. <i>Autophagy</i>. 7:1088–1090, 2011 2. 辰巳加奈子、<u>小松雅明</u> 赤血球産生に必要な不可欠なユビキチン様タンパク質修飾システム 細胞工学 33, 646–647 (2011) 3. 一村義信、<u>小松雅明</u> オートファジー関連疾患 Surgery Frontier 18, 32–39 (2011) 4. <u>小松雅明</u> ユビキチンシステムとオートファジーのクロストーク 実験医学 29, 2012–2017 (2011) 5. <u>小松雅明</u> オートファジーの破綻と肝疾患発症機構 実験医学 29, 2101–2107 (2011) 6. 高村聡人、<u>小松雅明</u>、水島昇 オートファジー欠損は多発静脈腫瘍を発症する 細胞工学 30, 1186–1187 (2011) <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計12件</p>	<p>専門家向け 計11件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Komatsu, M.</u>: Autophagy and tumor. 5th GRC Autophagy In Stress, Development And Disease Ventura, CA, March 11-16 2012 2. <u>Komatsu, M.</u>: Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. Autophagy Zing Conf., Xcaret, Mexico, Dec. 7-11 2011 3. <u>Komatsu, M.</u>: Pathophysiological Roles of Autophagy in Mice. The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, Seoul, Korea, Oct. 6-7 2011 4. <u>Komatsu, M.</u>: Pathophysiological Roles of Autophagy in Mouse Livers. Korea Diabetes Association 20th Summer Symposium & Workshop, Seoul, Korea, Aug. 20 2011 5. <u>小松雅明</u>: オートファジーの破綻によるNrf2活性化とその病態生理 千里ライフサイエンスセミナー 2011. 11.14, 大阪 6. <u>小松雅明</u>: Potential role of p62, an autophagy-specific substrate in hepatocellular carcinoma. 第70回日本癌学会学術総会 シンポジウムCancer Metabolism 2011. 10.3, 名古屋 7. <u>小松雅明</u>: オートファジーの破綻による腫瘍進行機構 シグマ アルドリッチ ジャパン 夏のバイオサイエ

様式19 別紙1

	<p>ンスセミナー 2011. 8.26, 大阪</p> <p>8. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻と腫瘍形成 日本Cell Death学会学術集会 シンポジウム 2011. 7.29, 東京</p> <p>9. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻と腫瘍形成 東京都医学総合研究所 開所記念シンポジウム 2011. 7.20, 東京</p> <p>10. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻と腫瘍形成 第18回肝細胞研究会 特別講演 2011. 6.24, 東京</p> <p>11. <u>小松雅明</u>:ストレス応答機構としての選択的オートファジー 第52回日本神経学会学術大会 シンポジウムオートファジー 2011. 5.20, 名古屋</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. <u>小松雅明</u>:恒常的オートファジーによる病態抑制 第1回都医学研シンポジウム 2011.10.27. 東京</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.igakuken.or.jp/research/project/res_prj24.html</p>
<p>国民との科学・技術対話 の実施状況</p>	<p>1. <u>小松雅明</u>:第1回都医学研シンポジウム 2011.10.27. 東京・津田ホール 一般及び専門職 252名「恒常的オートファジーによる病態抑制」</p> <p>2. <u>小松雅明</u>:東京学芸大学付属高校生に対する研究紹介 2012. 2. 1. 東京・東京都医学総合研究所 高校生 43名「オートファジー(自食作用)って何？」</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計3件</p>	<p>1. 都政新報 4月22日 肝細胞がんの治療法開発につながる発見</p> <p>2. 科学新聞 4月29日 オートファジーによる腫瘍抑制効果 マウスで解明</p> <p>3. 化学工業日報 4月18日 オートファジーが腫瘍抑制を哺乳動物で証明</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	119,000,000	500,000	47,500,000	71,000,000	0
間接経費	35,700,000	150,000	14,250,000	21,300,000	0
合計	154,700,000	650,000	61,750,000	92,300,000	0

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	当該年度返還 額
直接経費	0	47,500,000	0	47,500,000	47,500,000	0	
間接経費	0	14,250,000	0	14,250,000	14,250,000	0	
合計	0	61,750,000	0	61,750,000	61,750,000	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	35,654,876	顕微鏡、実験試薬・器材
旅費	980,539	Zing Conferncesへの参加費用等
謝金・人件費等	9,455,826	研究員人件費等
その他	1,408,759	論文別刷費用、マウス輸送費等
直接経費計	47,500,000	
間接経費計	14,250,000	
合計	61,750,000	

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
共焦点レーザー走 査型顕微鏡システ ム	オリンパスFV- 1000-IX81F- FRET/UGR	1	26,995,500	26,995,500	2011/9/28	東京都医学総 合研究所
				0		
				0		