

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) 実績報告書

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	東京大学・医学系研究科・教授
氏名	水島 昇

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成25年6月27日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	120,905,222	120,905,222	0	120,905,222	120,905,222	0	0
間接経費	36,271,566	36,271,566	0	36,271,566	36,271,566	0	0
合計	157,176,788	157,176,788	0	157,176,788	157,176,788	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	742,291	18,234,150	29,513,924	29,906,441	78,396,806
旅費	0	2,931,215	1,175,500	854,567	4,961,282
謝金・人件費等	0	5,984,184	6,787,285	2,542,789	15,314,258
その他	0	8,924,889	12,329,623	978,364	22,232,876
直接経費計	742,291	36,074,438	49,806,332	34,282,161	120,905,222
間接経費計	222,750	10,822,286	12,124,964	13,101,566	36,271,566
合計	965,041	46,896,724	61,931,296	47,383,727	157,176,788

4. 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
同時イメージング用蛍光分離ユニット	オリンパス社製・U-SIP-GR/CY-MM	1	2,000,092	2,000,092	2011/9/28	東京大学(東京医科歯科大学から移管)
シリコン浸対物レンズ*30倍	オリンパス UPLSAP030 XS	1	945,000	945,000	2012/9/25	東京大学(東京医科歯科大学から移管)
フレークアイスメーカー	ホシザキ社製	1	624,960	624,960	2013/1/18	東京大学
高圧蒸気滅菌器	平山製作所社製	1	1,659,000	1,659,000	2013/2/15	東京大学
グラジェント・ステーション	エスケーパーインターナショナル社製	1	2,973,915	2,973,915	2013/3/5	東京大学
フィードバック式加温チャンバー	東海ヒット社製	1	1,776,600	1,776,600	2013/3/15	東京大学
バイオミニ紫外吸収モニター	アトー社製	1	565,110	565,110	2013/3/26	東京大学

様式20

冷却CCDカメラ	モレキュラー デバイスジャ パン社製	1	2,835,000	2,835,000	2013/3/27	東京大学
純水製造装置	メルクミリポ ア社製	1	2,786,700	2,786,700	2013/3/29	東京大学
倒立型ルーチン顕微鏡	オリンパス社 製・CKX41N- 21PHP-2	1	546,682	546,682	2013/4/26	東京大学
CO2インキュベーター	パナソニック 製・MCO- 175-PJ	1	1,851,150	1,851,150	2013/5/23	東京大学
ハイパフォーマンス全自動フ ローサイトメーター	ソニー製・ Cell Analyzer EC800	1	4,998,000	4,998,000	2013/5/28	東京大学
Veriti 96-Well サーマル サイクラー 0.2ml	ライフテクノ ロジーズ社 製・AJ- VERITI 200	1	900,585	900,585	2013/5/31	東京大学
超低温フリーザ	パナソニック 製・MDF- 394-PJ	1	1,035,300	1,035,300	2013/5/29	東京大学

5. 研究成果の概要

本課題では哺乳類のオートファジーの制御機構とその生理学的・病態生理学的意義に関する分野横断的研究を行った。その結果、生体内でのオートファジーの制御機構、オートファゴソーム形成機構、リソソームとの融合因子、選択的基質認識機構、疾患との関連において重要な知見が得られた。特にリソソームとの融合に必要なオートファゴソーム上のSNAREの発見や、オートファジーの腫瘍抑制効果をマウスモデルで始めて明らかにしたこと、実際のヒト神経変性疾患でオートファジー遺伝子異常を同定しオートファジー機能が低下していることを見いだしたことは、細胞生物学からヒト疾患までの多分野における新しい展開であり、これらの広範な領域への波及効果が期待される。

課題番号	LS043
------	-------

**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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Trans-disciplinary study on the molecular mechanism and physiological role of autophagy
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	東京大学・大学院医学系研究科・教授
	The University of Tokyo, Graduate School and Faculty of Medicine, Professor
氏名 (下段英語表記)	水島 昇
	Noboru Mizushima

研究成果の概要

(和文):

本課題では哺乳類のオートファジーの制御機構とその生理学的・病態生理学的意義に関する分野横断的研究を行った。その結果、生体内でのオートファジーの制御機構、オートファゴソーム形成機構、リソソームとの融合因子、選択的基質認識機構、疾患との関連において重要な知見が得られた。特にリソソームとの融合に必要なオートファゴソーム上の SNARE の発見や、オートファジーの腫瘍抑制効果をマウスモデルで始めて明らかにしたこと、実際のヒト神経変性疾患でオートファジー遺伝子異常を同定しオートファジー機能が低下していることを見いだしたことは、細胞生物学からヒト疾患までの多分野における新しい展開であり、これらの広範な領域への波及効果が期待される。

(英文):

In this trans-disciplinary study, we investigated the regulatory mechanisms and physiological and pathophysiological roles of autophagy in mammals. Significant progresses were achieved in understanding the mechanisms of autophagy regulation in vivo, fusion between the autophagosome and lysosome, and recognition of selective substrates, and relationship between

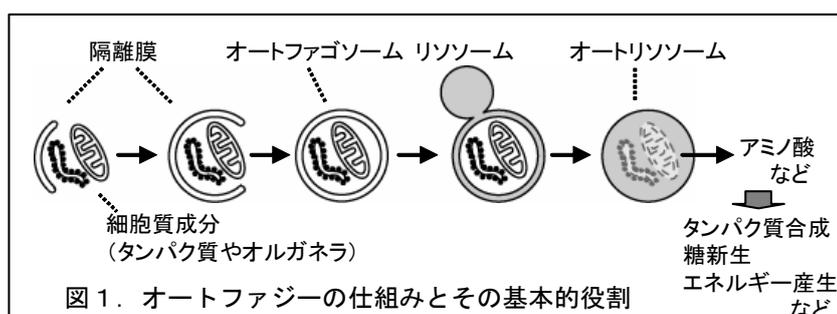
autophagy and diseases. In particular, identification of the autophagosomal SNARE Syntaxin 17 required for the fusion with the lysosome, showing the tumor-suppressive role of autophagy in mice, and discovery of a human neurodegenerative disease with decreased autophagic activity due to mutations in the autophagy gene *WIP1* provided novel insights into a wide range of fields from basic cell biology to human pathology.

1. 執行金額 157,176,788 円
 (うち、直接経費 120,905,222 円、 間接経費 36,271,566 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成25年6月27日

3. 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(図1)。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。すなわち、オートファジーは細胞内リサイクルシステムであると言える。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時に全身で顕著に活性化されるが、その基本的制御メカニズムが明らかになっていない。また、オートファジーの生理学的役割は、特定の組織や臓器についてのみ解析されてきており、全身網羅的な知見が欠落している。オートファジーが分子レベルで扱えるようになったこの10年間に大きな展開があったが、オートファジーを真に理解するためのこれらの課題については、まだ十分な研究がなされていないと言える。そこで、本研究課題では、哺乳類を対象として(1)オートファジーの制御機構の解明と、(2)新しいモデルを利用した生理学的意義の解明の2点を目的とする。

4. 研究計画・方法

(1)オートファジーの制御機構に関する研究

これまでは細胞レベルでの飢餓・ストレス応答などの研究が主体であったが、本研究では生体

内における制御機構まで対象を拡大する。さらに、これまで解析してきた哺乳類オートファジー因子をもとに、細胞内でのオートファジー始動に関する信号伝達経路、選択的基質認識機構、オートファゴソーム形成・成熟機構について解析する。これによって、細胞生物学から個体生物学を俯瞰したオートファジー制御機構の主要経路を特定する。

(2)オートファジーの生理的意義に関する研究

細胞内リサイクルが盛んな場所に焦点を当てた研究と、ノンバイアスに全身を調べる研究を展開する。後者を遂行するためには、全身のモザイク状欠損マウスなどの新規の材料を用いる。

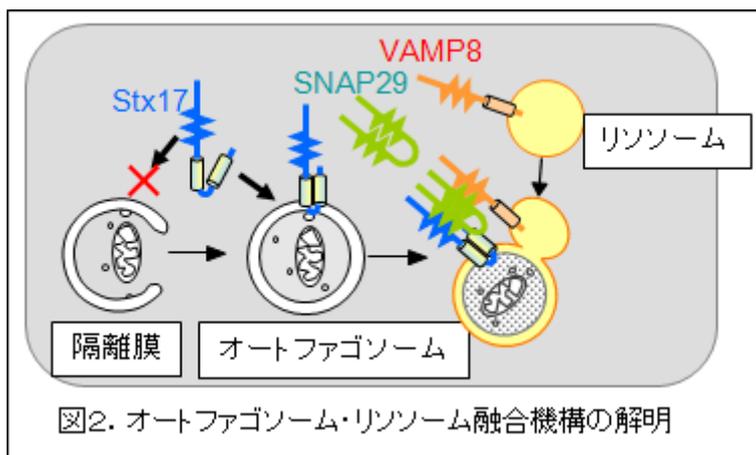
以上の包括的アプローチによって、特定の研究分野にとらわれない分野横断型研究を推進し、「オートファジー」に基づいた生物学・基礎医学の多くの融合的新概念を創出することを目指す。

5. 研究成果・波及効果

(1)オートファジーの制御機構に関する研究:

①オートファゴソームとリソソームの融合機構

リソソームとの融合に必要なオートファゴソーム SNARE 分子としてシンタキシン 17 を同定した。この分子はオートファゴソームが完成すると膜に挿入され、VAMP8、SNAP29 とともにオートファゴソーム・リソソーム融合を誘導することを示した。これは、オートファジー研究分野での長い疑問であった「なぜリソソームは完成したオートファゴソームとだけ結合することができるか?」という問いに答えるものでもある(図2) (Itakura et al. Cell 2012)。



②オートファゴソーム形成の分子機構

オートファジー関連 (Atg) 因子のリクルートの時間的関連について網羅的解析を行い、その全体像が把握された。(Koyama-Honda et al. Autophagy 2013)。さらに、遺伝学的には上流因子である FIP200 と下流因子である Atg16L1 との間の予想外の結合を発見することができ、オートファゴソーム形成メカニズムの全体像の理解が加速した (Nishimura et al. EMBO Rep 2013)。

哺乳類の新規オートファジー因子として Atg2A/B を同定し、これらがオートファゴソーム前駆体とともに脂肪滴表面にも存在することを明らかにした。Atg2 の機能阻害によって両者に異常が生じることから、オートファゴソームと脂肪滴という小胞体から形成されるふたつの小器官の形成になんらかの共通点があることが推測された (Velikkakath et al. Mol Biol Cell 2011)。

③生体内でのオートファジー誘導因子

オートファジー誘導機構の研究の多くは培養細胞や器官灌流法を用いて解析されてきたが、今

回マウス個体を用いたグルコースクランプ法などを用いることで、オートファジーは肝臓では主にアミノ酸によって、骨格筋では主にインスリンによって制御されることが明らかになった(Naito et al. J. Biol. Chem. 2013)。

④選択的オートファジーのメカニズム

選択的オートファジーのモデルとして、パーキンソン病原因子パーキンに依存したマイトファジーを解析した。網羅的な Atg 因子の解析から、第一過程では ULK1 複合体と Atg9A 小胞がまずミトコンドリアに局在し、第二過程で LC3 によるオートファゴソーム内へのミトコンドリアの隔離がおこることがわかった(Itakura et al. J Cell Sci 2012)。

またパーキンは、ミトコンドリアのオートファジーだけではなく、プロテアソームによるミトコンドリア外膜タンパク質の広範な分解をも誘導しうることがわかった(Yoshii et al. J Biol Chem 2011)。

(2)オートファジーの生理的意義に関する研究:

①オートファジーの腫瘍抑制機構

オートファジーの長期間欠損の効果を知るために Atg5 モザイク状欠損マウスを解析し、オートファジーが肝臓での腫瘍自然発生を抑制していることを見いだした(図3)(Takamura et al. Gene Dev 2011)。



図3. オートファジーの腫瘍抑制効果を生体内で確認

②萎縮筋でのオートファジーの誘導状況とタンパク質代謝の意義

脱神経による萎縮骨格筋ではオートファジーが強く抑制されていることを発見した。これは、プロテアソームによる骨格筋のタンパク質分解がアミノ酸産生を誘導し、それが mTORC1 を活性化していることに起因していることがわかった。さらに、萎縮筋では単に分解が起こっているだけではなく、タンパク質合成や筋のリモデリングが起こっていることも判明し、筋萎縮におけるタンパク質代謝の理解が進んだ(Quy et al. J Biol Chem 2012)。

これは、プロテアソームによる骨格筋のタンパク質分解がアミノ酸産生を誘導し、それが mTORC1 を活性化していることに起因していることがわかった。さらに、萎縮筋では単に分解が起こっているだけではなく、タンパク質合成や筋のリモデリングが起こっていることも判明し、筋萎縮におけるタンパク質代謝の理解が進んだ(Quy et al. J Biol Chem 2012)。

③水晶体におけるオートファジーの役割

水晶体特異的 Atg5 欠損マウスは白内障となり、オートファジーが水晶体の品質管理に重要であることがわかった(Morishita et al. J Biol Chem 2013)。

④ヒト神経変性疾患におけるオートファジー遺伝子変異

当初予想しなかった結果として、ヒト神経変性疾患 SENDA で、オートファジーの中核遺伝子のひとつである *WDR45/WIP14*(酵母 ATG18 ホモログ)の変異を同定し、患者細胞で実際にオートファジー活性が低下していることを見いだした(Saitou et al. Nature Genetics 2013)。これは、横浜市立大学の松本直通教授、才津浩智准教授らとの共同研究の成果である。

研究の波及効果

オートファジーは基礎研究、応用研究、臨床研究の全ての分野と幅広く関連している。代謝・栄養学、発生・再生学、病態生理学、免疫学、細胞周期、がん、細胞死などの研究分野とは特に関連が深い。分野横断型の本研究課題の研究成果はこれら多くの研究領域に波及効果をもたらすと考えられる。特に、創薬との関連を考えた場合、制御機構の詳細を明らかにすることは、今後のターゲット提供に直結しうる。オートファジーは、本課題で明らかにした神経変性疾患だけではなく、がん、感染症、炎症性疾患などに関連することが示唆されている。基礎研究でリードしている日本においてこそ、その成果が臨床応用へとつながることが期待される。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 44 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 23 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koyama-Honda, I., Itakura, E., Fujiwara, T.K., <u>Mizushima, N.</u> Temporal analysis of recruitment of mammalian ATG proteins to the autophagosome formation site. <i>Autophagy</i> 9:1491-1499 (2013). 2. Seino, J., Wang, L., Harada, Y., Huang, C., Ishii, K., <u>Mizushima, N.</u>, Suzuki, T. Basal autophagy is required for the efficient catabolism of sialyloligosaccharides. <i>J Biol Chem.</i> 288:26898-26907 (2013). 3. Naito, T., Kuma, A., <u>Mizushima, N.</u> Differential contribution of insulin and amino acids to the mTORC1-autophagy pathway in the liver and muscle. <i>J. Biol. Chem.</i> 288:21074-21081 (2013). 4. Morishita, H., Eguchi, S., Kimura, H., Sasaki, J., Sakamaki, Y., Robinson, M.L., Sasaki, T., <u>Mizushima, N.</u> Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. <i>J. Biol. Chem.</i> 288:11436-11447 (2013). 5. Saito, H., Nishimura, T., Muramatsu, K., Koda, H., Kumada, S., Sugai, K., Kasai-Yoshida, E., Sawaura, N., Nishida, H., Hoshino, A., Ryujin, F., Yoshioka, S., Nishiyama, K., Kondo, Y., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Arakawa, H., Kato, M., <u>Mizushima, N.</u>, Matsumoto, N. De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 (WIPI4) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. <i>Nat. Genet.</i> 45: 445-449 (2013). 6. Nishimura, T., Kaizuka, T., Cadwell, K., Sahani, M.H., Saitoh, T., Akira, S., Virgin, H.W. <u>Mizushima, N.</u> FIP200 regulates targeting of Atg16L1 to the isolation membrane. <i>EMBO Rep.</i> 14: 284-291 (2013). 7. Qu, P.N., Kuma, A., Pierre, P., <u>Mizushima, N.</u> Proteasome-dependent activation of mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) is essential for autophagy suppression and muscle remodeling following denervation. <i>J. Biol. Chem.</i> 288: 1125-1134 (2013) 8. Itakura, E., Kishi-Itakura, C., <u>Mizushima, N.</u> The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes. <i>Cell</i> 151: 1256-1269 (2012) 9. Onoue, K., Jofuku, A., Ban-Ishihara, R., Ishihara, T., Maeda, M., Koshiba, T., Itoh, T., Fukuda, M., Otera, H., Oka, T., Takano, H., <u>Mizushima, N.</u>, Mihara, K., Ishihara, N. Fis1 acts as mitochondrial recruitment factor for TBC1D15 that involved in regulation of mitochondrial morphology. <i>J. Cell Sci.</i> 126: 176-185 (2012) 10. Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, <u>Mizushima N</u>, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. <i>Mol. Brain.</i> 5:35 (2012) 11. Lin, T.C., Chen, Y.R., Kensicki, E., Li, A.Y., Kong, M., Li, Y., Mohney, R.P., Shen, H.M., Stiles, B., <u>Mizushima, N.</u>, Lin, L.I., Ann, D.K. Autophagy: Resetting glutamine-dependent metabolism and oxygen consumption. <i>Autophagy</i> 8: 1477-1493 (2012) 12. Kitamura, K., Kishi-Itakura, C., Tsuboi, T., Sato, S., Kita, K., Ohta, N., <u>Mizushima, N.</u> Autophagy-Related Atg8 Localizes to the Apicoplast of the Human Malaria Parasite Plasmodium falciparum. <i>PLoS One</i> 7:e42977 (2012) 13. Liu, S., Hartleben, B., Kretz, O., Wiech, T., Igarashi, P., <u>Mizushima, N.</u>, Walz, G., Huber, T.B. Autophagy plays a critical role in kidney tubule maintenance, aging and ischemia-reperfusion injury. <i>Autophagy</i> 8: 826-837 (2012). 14. Itakura, E., <u>Mizushima, N.</u> Syntaxin 17: The autophagosomal SNARE. <i>Autophagy</i> 9:917-919 (2013). 15. Shpilka, T., <u>Mizushima, N.</u>, Elazar, Z. Ubiquitin-like proteins and autophagy at a glance. <i>J. Cell</i>
----------------	--

<p><i>Sci.</i> 125:2343–2348 (2012).</p> <p>16. Itakura, E., Kishi-Itakura, C., Koyama-Honda, I., <u>Mizushima, N.</u> Structures containing Atg9A and the ULK1 complex independently target depolarized mitochondria at initial stages of Parkin-mediated mitophagy. <i>J. Cell Sci.</i> 125(6): 1488–1499 (2012).</p> <p>17. Velikkakath, A.K.G., Nishimura, T., Oita, E., Ishihara, O., <u>Mizushima, N.</u> Mammalian Atg2 proteins are essential for autophagosome formation and important for regulation of size and distribution of lipid droplets. <i>Mol. Biol. Cell</i> 23(5): 896–909 (2012).</p> <p>18. Katayama, H., Kogure, T., <u>Mizushima, N.</u>, Yoshimori, T., Miyawaki, A. A sensitive and quantitative technique for detecting autophagic events based on lysosomal delivery. <i>Chem. Biol.</i> 18(8):1042–1052 (2011).</p> <p>19. 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> 25(8): 795–800 (2011).</p> <p>20. <u>Mizushima, N.</u>, Komatsu, M. Autophagy: renovation of cells and tissues. <i>Cell</i> 147(4):728–741 (2011).</p> <p>21. Klionsky, D.J., Baehrecke, E.H., Brumell, J.H., Chu, C.T., Codogno, P., Cuervo, A.M., Debnath, J., Deretic, V., Elazar, Z., Eskelinen, E.L., Finkbeiner, S., Fuyo-Margareto, J., Gewirtz, D., Jäättelä, M., Kroemer, G., Levine, B., Melia, T.J., <u>Mizushima, N.</u>, Rubinsztein, D.C., Simonsen, A., Thorburn, A., Thumm, M., Tooze, S.A. A comprehensive glossary of autophagy-related molecules and processes (2nd edition). <i>Autophagy</i> 7(11):1273–1294 (2011).</p> <p>22. 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> 286:19630–19640 (2011).</p> <p>23. 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> 31, 2040–52 (2011).</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 21 件</p> <p>1. 内藤貴子、<u>水島昇</u> オートファジー制御と老化 内分泌・糖尿病・代謝内科 37, 191–197 (2013)</p> <p>2. 板倉英祐、<u>水島昇</u> オートファゴソーム SNARE の特殊な局在機構 細胞工学</p> <p>3. <u>水島昇</u> オートファジーのしくみと機能 何がわかっていないか 実験医学 31, 1334–1341 (2013)</p> <p>4. <u>水島昇</u> オートファジーの生理機能とヒト疾患への関与 その最新知見と課題 実験医学 31, 1374–1379 (2013)</p> <p>5. 森下英晃、<u>水島昇</u> オートファジーとアンチエイジング UPDATE アンチエイジング医学 9, 406–413 (2013)</p> <p>6. 吉井紗織、<u>水島昇</u>、久万亜紀子 オートファジーの生理機能 Bio Clinica 28, 622–626 (2013)</p> <p>7. ファム ゲン クィー、<u>水島昇</u> 老化とオートファジー <i>Clinical Calcium</i> 23, 39–44 (2013)</p> <p>8. 森下英晃、<u>水島昇</u> 生体恒常性維持システムとしてのオートファジー 先進医療 NAVIGATOR 79–82(2013)</p> <p>9. 貝塚剛志、久万亜紀子、<u>水島昇</u> mTOR によるオートファジー制御 細胞工学 31, 1313–1317 (2012)</p> <p>10. 森下英晃、<u>水島昇</u> オートファジーの制御機構と生理機能 生体の科学 63, 474–477 (2012)</p> <p>11. 森下英晃、<u>水島昇</u> オートファジーと疾患 Medical Practice 29, 690–691 (2012)</p> <p>12. <u>Mizushima, N.</u> Autophagy in Protein and Organelle Turnover. <i>Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.</i> 2011 Aug 3.</p> <p>13. 久万亜紀子、<u>水島昇</u> 哺乳動物におけるオートファジーの生理的役割 実験医学増刊号 29(12), 133–139 (2011)</p> <p>14. <u>水島昇</u> 炎症と免疫におけるオートファジーの新たな側面 炎症と免疫 20(2), 144–145</p>

	<p>(2012)</p> <p>15. 北村圭、太田伸生、水島昇 原虫のオートファジー 炎症と免疫 20(2), 170-176 (2012)</p> <p>16. 貝塚剛志、内藤貴子、水島昇 オートファジーの制御シグナル 内分泌・糖尿病・代謝内科 33(4), 365-370 (2011)</p> <p>17. 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>18. 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>19. 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>20. 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>21. 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 0 件</p>
<p>会議発表 計 60 件</p>	<p>専門家向け 計 60 件</p> <p>1. 水島昇 “オートファジーの生理的意義と分子機構” 第 67 回日本・栄養食糧学会大会 名古屋 2013.5.25</p> <p>2. Noboru Mizushima “Autophagosome formation and maturation” EMBO conference: Autophagy: Molecular mechanism, physiology and pathology. Bergei, Norway. 2013.5.5-9</p> <p>3. Noboru Mizushima “Formation and maturation of the autophagosome” Experimental Biology 2013. Boston, USA. 2013.4.20-24</p> <p>4. 水島昇 “Physiological role and molecular mechanism of autophagy” 第 82 回日本寄生虫学会大会 東京 2013.3.29-30</p> <p>5. 水島昇「オートファジーの生理的役割と分子メカニズム」第 155 回日本獣医学会学術集会 東京 2013.3.28-30</p> <p>6. Noboru Mizushima “Molecular Mechanisms of Formation of the Autophagosome and its Fusion with the Lysosome” Keystone Symposium on Autophagy, Inflammation and Immunity Montreal, Canada 2013.2.17-21</p> <p>7. Noboru Mizushima “Molecular mechanism of autophagosome formation and maturation” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>8. Miyuki Sato, Taichi Hara, Satoshi Tsukamoto, Noboru Mizushima and Ken Sato “Fertilization-triggered autophagy degrades paternal mitochondria in C. elegans early embryos” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>9. Quy Pham Nguyen、久万亜紀子、Philippe Pierre、水島昇 “Proteasome-dependent activation of mTORC1 is essential for autophagy suppression and muscle remodeling following denervation” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>10. 内藤貴子、久万亜紀子、水島昇 “Contribution of insulin and amino acids to autophagy regulation in vivo.” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>11. 森下英晃、江口賢史、木村洋貴、佐々木純子、酒巻有里子、Robinson Michael L、佐々木雄彦、水島昇 “Autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3C3 (Vps34) are not essential for the programmed organelle degradation, but important for the quality control and development of the lens, respectively” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>12. 宇田川理、松永結、宮戸健二、三原勝芳、水島昇、石原直忠 “Analysis of mitochondrial dynamics in ovarian folliculogenesis in mice” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>13. 尾上健太、水島昇、三原勝芳、石原直忠 “Mammalian Fis1 recruits TBC1D15 to mitochondria that regulates mitochondrial morphology” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>14. 石原孝也、三原勝芳、水島昇、石原直忠 “The role of mitochondrial fission in muscle tissue” 第 85 回日本生化学会大会 福岡 2012.12.14-16</p> <p>15. 久万亜紀子、吉井紗織、板倉英祐、酒巻有里子、原太一、設楽浩志、江石義信、水島昇 「神経特異的 Atg5 レスキューマウスによるオートファジーの生理機能解析」 第 35 回日本分</p>

	<p>子生物学会大会 福岡 2012.12.11-14</p> <p>16. 水島昇「哺乳類オートファジーの代謝生理的役割と分子メカニズム」第28回京都賞記念ワークショップ「オートファジーの50年」京都 2012.11.12</p> <p>17. Noboru Mizushima “Molecular mechanism of autophagosome formation and maturation” The 6th International Symposium on Autophagy 2012 Okinawa 2012.10.28-11.1</p> <p>18. Hideaki Morishita, Michael L. Robinson, Noboru Mizushima “Autophagy-deficient lens develop age-related cataract” The 6th International Symposium on Autophagy 2012 Okinawa 2012.10.28-11.1</p> <p>19. Taki Nishimura, Takeshi Kaizuka, Ken Cadwell, Sahani Mayurbhai Himatbhai, Tatsuya Saitoh, Shizuo Akira, Herbert W. Virgin, Noboru Mizushima “FIP200 regulates the isolation membrane targeting of Atg16L1” The 6th International Symposium on Autophagy 2012 Okinawa 2012.10.28-11.1</p> <p>20. Ikuko Koyama-Honda, Eisuke Itakura, Takahiro K. Fujiwara, Noboru Mizushima “Temporal Relationships among mammalian Atg proteins for recruitment to the autophagic structures” The 6th International Symposium on Autophagy 2012 Okinawa 2012.10.28-11.1</p> <p>21. Noboru Mizushima “Autophagy: Its Regulation Mechanism and Selective Substrates” Keystone symposium on Aging Tokyo 2012.10.23-27</p> <p>22. Hideaki Morishita, Michael L. Robinson, Noboru Mizushima “Autophagy-deficient lens develop age-related cataract” Keystone symposium on Aging Tokyo 2012.10.23-27</p> <p>23. Noboru Mizushima “Physiological role of autophagy and its regulation mechanism” The 11th Biennial Meeting of the Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Kobe, 2012.10.1</p> <p>24. Noboru Mizushima “Physiological role of autophagy and its molecular mechanism” Mitochondrial Interest Group Rome Rome, Italy 2012.9.17</p> <p>25. Noboru Mizushima. “Autophagosome formation site and recruitment of selective substrates.” The 20th Euroconference on Apoptosis Rome, Italy 2012.9.14-17</p> <p>26. Noboru Mizushima “Autophagosome formation site and recruitment of selective substrates” The 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry Kyoto 2012.8.27</p> <p>27. 水島昇「オートファジー：細胞質からリソソームへ」第8回日本ファブリー病フォーラム 東京 2012.7.22</p> <p>28. 水島昇「オートファジーの生理的役割と選択的基質分解」第18回成人病の病因・病態の解明に関する研究会 大阪 2012.7.7-8</p> <p>29. 水島昇「オートファジーの分子機構、病態生理との関連」“未来へのバイオ技術”勉強会「オートファジー研究—基礎から疾患に挑戦する」東京 2012.7.5</p> <p>30. 水島昇「オートファジーの生理的役割」第17回東京肝臓シンポジウム 東京 2012.6.18</p> <p>31. Noboru Mizushima “Molecular mechanism of autophagosome formation and maturation” 第64回日本細胞生物学会年会 Kobe 2012.5.28-30</p> <p>32. Noboru Mizushima “Physiological role of autophagy and its regulation mechanism” 2012 Asia-Pacific Diabete and Obesity Meeting Seoul, Korea 2012.4.20-21</p> <p>33. 西村多喜、水島昇「オートファジー関連因子による小胞体膜の膜動態制御機構の解析」第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム 甲府 2012.3.26-28</p> <p>34. Noboru Mizushima. “Autophagy in cells and whole organisms.” Gordon Research Conference “Autophagy in stress, development and disease” Ventura 2012.3.11-16</p> <p>35. Noboru Mizushima “Autophagy regulation in cells and whole organisms” 2012 Senri Life Science International Symposium. “Cutting-edge of Autophagy Study” 大阪 2012.1.20</p> <p>36. 森下英晃、岸千絵子、水島昇「水晶体オルガネラ分解過程におけるリソソームの関与」第38回水晶体研究会 東京 2012.1.7-8</p> <p>37. Ikuko Koyama-Honda, Eisuke Itakura, Takahiro Fujiwara, Noboru Mizushima “Temporal relationship of recruitment of mammalian Atg proteins to the autophagosome formation site” 第34回日本分子生物学会年会横浜 2011.12.13-16</p> <p>38. Eisuke Itakura, Ikuko Koyama-Honda, Chieko Kishi, Noboru Mizushima. “Analysis of</p>
--	--

	mitophagosome formation during parkin-dependent mitophagy”第34回日本分子生物学会年会横浜 2011.12.13-16
39.	Noboru Mizushima“Formation of autophagosome and mitophagosome”Zing conference on autophagy Cancun, Mexico2011.12.7-11(主催)
40.	Taki Nishimura, Noboru Mizushima. “Mammalian Atg2 proteins are essential for autophagosome formation and important for regulation of size and distribution of lipid droplets.”Zing conference on autophagy Cancun, Mexico 2011.12.7-11
41.	Noboru Mizushima“Mammalian Atg proteins in autophagosome formation”EMBO conference series: Autophagy in health and disease Israel2011.10.30-11.4
42.	Atsushi Tanaka, Richard J. Youle, Noboru Mizushima. “Proteasome and p97/ VCP Mediate Mitophagy and Degradation of Mitofusins Induced by Parkin.”EMBO conference series: Autophagy in health and disease Israel 2011.10.30-11.4
43.	Noboru Mizushima“Physiological roles of autophagy” The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes MellitusUrayasu2011.10.21
44.	Noboru Mizushima“Mammalian Atg2 protein”The second Japan-Sino autophagy symposium Hayama2011.10.5-8
45.	EisukeItakura, Noboru Mizushima. “ Mitophagosome Formation In Parkin Dependent Mitophagy.”The second Japan-Sino autophagy symposium. Hayama2011.10.5-8
46.	田中敦、水島昇、Youle Richard J. 「ユビキチンリガーゼ Parkin が制御する選択的マイトファジー」第84回日本生化学会大会 シンポジウム 京都 2011.9.21-24
47.	QuyPham Nguyen, Akiko Kuma, Noboru Mizushima.“Autophagy is suppressed following denervation through proteasome-dependent mTOR activation.” 第84回日本生化学会大会京都 2011.9.21-24
48.	MayurbhaiHimatbhaiSahani, EisukeItakura, Noboru Mizushima. “ Restoration of p62 expression during prolonged starvation depends on transcriptional upregulation and autophagy-derived amino acids” 第84回日本生化学会大会 京都 2011.9.21-24
49.	内藤貴子、久万亜紀子、水島昇 「オートファジー制御におけるインスリンの役割」第84回日本生化学会大会 京都 2011.9.21-24
50.	Yuta Ogasawara, EisukeItakura, Noboru Mizushima, Tamio Mizukami, Akitsugu Yamamoto. “Is lipid chain unsaturation necessary for starvation-induced autophagy?”第84回日本生化学会大会 京都 2011.9.21-24
51.	塚本智史、久万亜紀子、岸千絵子、Pham Nguyen Quy、太田有紀、西川哲、岡崎絵里子、南直治郎、水島昇 「精子完成過程におけるオートファジーの生理機能の解析」第104回日本繁殖生物学会大会盛岡 2011.9.15-17
52.	Noboru Mizushima“Molecular machinery and regulation of autophagy”The EMBO Meeting 2011 Vienna, Austria2011.9.10-13
53.	Noboru Mizushima“Autophagy: the cytoplasm-to-lysosome pathway”2011 Tokyo Meeting on Lysosomal Storage Disease Screening 東京 2011.8.4-6
54.	Taki Nishimura, Noboru Mizushima. “The role of autophagy-related proteins on lipid metabolism in the ER membrane.” The 30th Naito Conference. Sapporo 2011.6.28-7.1
55.	Yuta Ogasawara, EisukeItakura, Noboru Mizushima, Tamio Mizukami, Akitsugu Yamamoto. “Stearoyl-CoA desaturase inhibitor suppresses autophagosome formation”第63回日本細胞生物学会大会 札幌 2011.6.27-29
56.	Noboru Mizushima“Role of autophagy in protein metabolism and tumor suppression”The 76th Cold Spring Harbor Symposium “Metabolism &Disease”New York, NY USA2011.6.1-11
57.	岸千絵子、吉井紗織、石原直忠、水島昇 「障害ミトコンドリアのオートファジーによる分解: ミトファジーの超微細構造解析/Ultrastructural analysis of Parkin-mediated mitophagy」日本顕微鏡学会第67回学術講演会 福岡 2011.5.16-18
58.	Noboru Mizushima“Quality control of proteins and organelles by autophagy” IPSEN foundation symposium “Protein Quality Control in Neurodegenerative Diseases” Paris, France2011.5.9
59.	Noboru Mizushima“Physiological role of autophagy in protein and organelle turnover” LSI

様式21

	<p>10th Annual Symposium "Autophagy in Health & Disease" Ann Arbor, MI USA2011.5.5 60. 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 計3件</p>	<p>1. 水島昇、吉森保 編「オートファジー: 生命をささえる細胞の自己分解システム (DOJIN BIOSCIENCE SERIES)」化学同人 (2013)</p> <p>2. 水島昇「細胞が自分を食べる オートファジーの謎」PHP サイエンス・ワールド新書 2011年</p> <p>3. 水島昇(監訳) リッピンコットシリーズ イラストレイテッド 細胞分子生物学 丸善 2011年</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.cellcycle.m.u-tokyo.ac.jp/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. 水島昇、夏休み自由学習(高校生) 講演「基礎医学研究について」東京医科歯科大学、参加者数約10名 (2012/7/12)</p> <p>2. 水島昇、かわさき市民アカデミー いのちの科学コース「広がる生命科学の世界」講義「生命体の秘められたリサイクル、オートファジーとは？」川崎市生涯学習プラザ、参加者数約50名 (2012/1/24)</p> <p>3. 水島昇、オープンキャンパス(東京医科歯科大学) 模擬講義「基礎医学研究の果たす役割～生体内リサイクルの研究から医学へ発信～」東京医科歯科大学、参加者数約50名 (2011/7/28)</p> <p>4. 水島昇、夏休み自由学習(高校生) 講演「基礎医学研究について」東京医科歯科大学、参加者数約10名 (2011/7/13)</p> <p>5. 水島昇、武蔵高等学校中学校記念祭講演 講演「体内のゴミはどのように処理されているか～体の新鮮さを保つメカニズム～」武蔵中学校高等学校 (2011/6/12)、参加者数約150名</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計4件</p>	<p>1. 2012年12月21日 科学新聞 6面 「細胞内分解オートファジーの鍵分子発見」</p> <p>2. 2012年12月18日 毎日新聞 20面 「不要たんぱく質の分解 仕組み解明」</p> <p>3. 2011年4月18日 化学工業日報「オートファジーが腫瘍抑制 哺乳動物で初めて証明」</p> <p>4. 2011年4月29日 科学新聞「オートファジーによる腫瘍抑制効果 マウスで解明」</p>
<p>その他</p>	

7. その他特記事項