

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分
平成31年3月11日現在

オートファジーの生理機能の総合的理解

Molecular mechanism and physiological understanding of
Autophagy

課題番号：16H06375

大隅 良典 (OHSUMI, YOSHINORI)

東京工業大学・科学技術創成研究院・名誉教授



研究の概要（4行以内）

オートファジーは近年、細胞生物学の大きな領域に発展した。しかしその生理機能の解明には、液胞/リソソームにおける分解過程の詳細を知ることが必要である。本研究は長年の酵母の研究の集大成として、系統的総合的な解析を目指すものである。

研 究 分 野：分子細胞生物学

キ ー ワ ー ド：オートファジー・タンパク質分解・RNA 分解・ATG・酵母

1. 研究開始当初の背景

オートファジーは細胞の自己構成成分の液胞/リソソームにおける分解過程であり、全ての細胞が持つ基本的な機能であり、細胞の栄養応答、細胞内の恒常性維持に重要な役割を担っている。近年非常に大きな領域に発展し、病態との関連にまで関心が広がっている。しかしオートファジーによる分解の現場の理解はいまだ乏しく、生理生化学的な研究が必要である。

2. 研究の目的

代表者の30年に亘る研究の集大成として、条件制御が可能で様々な生理的な研究が可能な酵母の系の利点を生かして、研究の原点であるオートファジーで何時、何が、どのように分解されるかを、生化学的な手法を基盤として明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

1. 様々なオートファジー誘導条件、栄養飢餓（N, C, S, Pi, 金属イオンなど）増殖下の構成的オートファジー、ストレス誘導性のオートファジーの様式を系統的に解析
2. オートファジーによる分解産物の同定とその生理的意義の解明
3. オートファジーによる細胞質タンパク質分解の解析法の確立、酵母の利点である、

液胞、さらにはオートファジックボディの単離精製と中身のプロテオーム解析

4. 液胞ペプチダーゼ欠損株の構築とそれを用いた、液胞内に蓄積するペプチド解析による分解基質の同定
 5. オートファジーによる RNA 分解、mRNA, tRNA の選択性とその生理的意義の解明
 6. オートファジーによる膜分解の機構の解明
4. これまでの成果
1. オートファジーによる分解は細胞内イオンホメオスタシスに重要な役割を担っている。
 2. 炭素源の変動に伴った多様なオートファジーが誘導される。グルコースはオートファジーに抑制的な働き、非発酵性炭素源では構成的なオートファジーが起こる。
 3. 発酵から呼吸増殖への切り替え時にオートファジーが誘導されその過程で生じたセリンがミトコンドリアの翻訳の開始に重要な役割を担っている。
 4. 飢餓下の液胞、さらにはオートファジックボディの精製法が確立した。中身の細胞質成分のプロテオーム解析により分解基質の同定が可能となった
 5. オートファジーによる mRNA の分解

に選択性があることが分かり、その機構の解明を進めている。

6. オートファジーの初期過程に形成されるタンパク質複合体が液滴としての性質を持つこと、選択的基質である Ape1 複合体も液滴であることが分かった。

5. 今後の計画

最大の重点として今年度までに確立した液胞、オートファジックボディの解析を推進し、様々なオートファジーにおける分解基質に関するデータを集積し、系統的な解析を通じてバルクオートファジーの分解における基質特異性の分子基盤を明らかにする。上記の他の課題を引き続き発展させる。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む) 2019

Atg2 mediates direct lipid transfer between membranes for autophagosome formation. Osawa T, Kotani T, Kawaoka T, Hirata E, Suzuki K, Nakatogawa H, Ohsumi Y. and Noda NN. *Nature Struct. & Mol. Biol.* doi.org/10.1038

Two distinct mechanisms target the autophagy-related E3 complex to the pre-autophagosomal structure. Harada K, Kotani T, Kirisako H, Sakoh-Nakatogawa M, Oikawa Y, Kimura Y., Hirano H, Yamamoto H, Ohsumi Y., Nakatogawa H. *eLife* 8, e43088

Analysis of autophagy activated during changes in carbon source availability in yeast cells Iwama R, Ohsumi Y. *J. Biol. Chem.*, 2019, in press.

2018

The Atg2-Atg18 complex tethers pre-autophagosomal membranes to the endoplasmic reticulum for autophagosome formation. Kotani T, Kirisako H, Koizumi M, Ohsumi Y., Nakatogawa H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2018, 115, 10363-10368.

Lipidation-independent vacuolar functions of Atg8 rely on its noncanonical interaction with a vacuole membrane protein Liu XM, Yamasaki A, Du XM, Coffman VC, Ohsumi Y., Nakatogawa H., Wu JQ, Noda NN. *eLIFE*, 2018, 7, e41237.

Atg7 activates an autophagy-essential ubiquitin-like protein Atg8 through multi-step recognition. Yamaguchi M,

Satoo K, Suzuki H, Fujioka Y, Ohsumi Y., Inagaki F, Noda NN. *J. Mol. Biol.*, 2018, 430, 249-257.

2017

Autophagy induction under carbon starvation conditions is negatively regulated by carbon catabolite repression Adachi A, Koizumi M, Ohsumi Y. *J. Biol. Chem.*, 2017, 292, 19905-19918.

Recycling of iron via autophagy is critical for the transition from glycolytic to respiratory growth. Horie T., Kawamata T., Matsunami M, Ohsumi Y. *J. Biol. Chem.*, 2017, 292, 8533-8543. [Faculty of 1000]

Zinc starvation induces autophagy in yeast Kawamata T., Horie T., Matsunami M, Sasaki M, Ohsumi Y. *J. Biol. Chem.*, 2017, 292, 8520-8530. [editor's pick up]

The intrinsically disordered protein Atg13 mediates supramolecular assembly of autophagy initiation complexes. Yamamoto H, Fujioka Y, Suzuki SW, Noshiro D, Suzuki H, Kondo-Kakuta C, Kimura Y., Hirano H, Ando T, Noda NN & Ohsumi Y. *Dev. Cell.*, 2016, 38, 86-99.

Structural basis for receptor-mediated selective autophagy of aminopeptidase I aggregates. Yamasaki A, Watanabe Y, Adachi W, Suzuki K, Matoba K, Kirisako H, Kumeta H, Nakatogawa H., Ohsumi Y., Inagaki F, Noda NN* *Cell Rep.*, 2016, 16,19-27.

(これまでの受賞)

平成28年4月 Lewis. S. Rosenstiel Award

平成28年4月 The Wiley Prize in Bio medical Sciences

平成28年9月 The Dr. Paul Janssen Award for Biomedical Research

平成28年11月 文化勲章

平成28年12月 Breakthrough Prize in Life Sciences

平成28年12月 The Nobel Prize in Physiology or Medicine

平成28年12月 日本学士院会員

7. ホームページ等

<http://www.ohsumilab.aro.iri.titech.ac.jp/index.html>