

**平成30年度日中韓フォーサイト事業  
実施報告書（平成27年度以降採択課題用）**

**1. 拠点機関**

日本側拠点機関：	新潟大学
中国側拠点機関：	中国科学院
韓国側拠点機関：	延世大学

**2. 研究交流課題名**

(和文)：オートファジー、代謝と神経変性疾患

(英文)：Autophagy, metabolism and neurodegeneration

研究交流課題に係るウェブサイト：<http://www.med.niigata-u.ac.jp/bc1/A3/index.html>

**3. 採択期間**

平成27年8月1日～平成32年7月31日

(4年度目)

**4. 実施体制****日本側実施組織**

拠点機関：新潟大学

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：学長・高橋 姿

研究代表者（所属部局・職・氏名）：医歯学系・客員教授・小松 雅明

協力機関：順天堂大学、東京大学、福島県立医科大学、(公財)東京都医学総合研究所

事務組織：研究企画推進部研究推進課

**相手国側実施組織**（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

(1) 中国側実施組織：

拠点機関：(英文) Chinese Academy of Sciences

(和文) 中国科学院

研究代表者（所属部局・職・氏名）：(英文) Institute of Biophysics・Investigator・Hong ZHANG

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

経費負担区分：パターン 1

(2) 韓国側実施組織：

拠点機関：(英文) Yonsei University College of Medicine

(和文) 延世大学医学部

研究代表者(所属部局・職・氏名)：(英文) Avison Biomedical Research Center・  
Professor・Myung-Shik LEE

協力機関：(英文) Seoul National University, Sungkyunkwan University School of  
Medicine, Hannam University

(和文) ソウル国立大学、成均館大学校医科大学、韓南大学

経費負担区分：パターン 1

## 5. 研究交流目標

### 5-1. 全期間を通じた研究交流目標

オートファジーは、細胞内の分解オルガネラであるリソソームにおいて細胞内成分を分解する機構である。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。オートファジーは栄養飢餓に応じて著しく誘導され、細胞質成分の分解を介しアミノ酸、脂肪酸や糖質を供給する。一方、基底レベルで起こっているオートファジーは、細胞質タンパク質や細胞内小器官の新陳代謝を担い、細胞の恒常性維持に不可欠である。事実、オートファジーの障害は神経変性疾患、代謝疾患や腫瘍形成を引き起こす。しかし、その分子メカニズムは未解決問題が多く、オートファジーに関わる研究を分子から個体まで包括的に推進する必要があった。また、ヒト病態発症に関わるオートファジー関連遺伝子の多くは高等動物にのみ存在、あるいは多様性を有しており、進化の過程でオートファジーが複雑かつ高次な機能を獲得してきたことを意味する。

本研究課題では、日中韓のそれぞれの研究室が持つ独自の研究手法や特色を生かし、「高等動物特異的な新規オートファジー必須遺伝子を同定し、その異常による疾患、特に神経変性疾患、代謝疾患やがんの病態発症機構の解明」を目指す。また、オートファジー分析は勿論のこと、新規遺伝子スクリーニング、超微形態解析、網羅的遺伝子発現解析、網羅的代謝物解析等の共同研究体制も構築する。さらに、国際的に活躍できる人材育成のため、若手研究者の相互訪問および多彩な専門分野のシニア研究者による研究指導にも力を入れ、将来にわたる3カ国間の継続的交流発展を目指す。

### 5-2. 平成30年度研究交流目標

#### <研究協力体制の構築>

共同研究体制はすでに構築されたので、本年度は日中韓のセミナーは行わない。相手国と

の日常的な情報共有・進捗状況確認は、メールあるいはスカイプにより行う。平成 30 年 4 月 9～13 日に中国 蘇州に於いて The Cold Spring Harbor-Asia Conference Ubiquitin Family, Autophagy & Diseases が開催される。中国側 PIs である Hong ZHANG が主催者の一人であり、小松はスピーカーの一人として招待されている。また、平成 30 年 4 月 22～27 日に日本 京都に於いて Keystone Symposium on Mitochondria Biology/Selective Autophagy が開催される。日中韓拠点 PIs は全員招待されている。さらに、平成 30 年 6 月 4～8 日に韓国 ソウルに於いて 2018 IUBMB が開催される。韓国側拠点 PI の Dr. Myung-shik LEE、協力機関 PI の Yong-Keun JUNG、Jin-A LEE、日本拠点の小松、協力機関の水島が講演をする。これら国際会議において、詳細な研究進捗状況について報告を行う。

#### <学術的観点>

- ・ 組織特異的VMP1ノックアウトマウスの解析を共同で進め、論文発表へと進める（東京大学-中国科学院）。
- ・ 新規オートファジーノックダウンマウスの構築を行う（東京大学-新潟大学）。
- ・ オートファゴソーム標識プローブの遺伝子改変マウスの解析を行い、論文発表へと進める（新潟大学-韓南大学）。
- ・ FKBP8によるミトコンドリア形態変化とマイトファジー誘導の役割を論文にまとめるとともに、FKBP8によるマイトファジーがマウス個体においてどのような役割を持つかに関する検討を進める（新潟大学-ソウル国立大学）
- ・ 新規オートファジー関連分子のノックアウトマウス 2 系統を解析する（新潟大学-ソウル国立大学）。
- ・ Atg2b, GSKIP ノックアウトマウスの解析を進める（日本拠点機関内）。
- ・ 哺乳類細胞におけるマイトファジー隔離膜の可視化プロジェクトを推進する（新潟大学-福島県立医科大学）。

#### <若手研究者育成>

平成 27、28 年度は若手研究者が司会、進行を務める Japan-Korea Joint Young Investigator Conference (A3) (平成 27 年度)、A3 Autophagy Meeting 2017 (平成 28 年度) の開催をはじめ、若手研究者の英語による討議やシニア研究者との交流の場を提供してきた。平成 29 年度は 8th International Symposium on Autophagy (ISA)、EMBO conference on Autophagy - from molecular principles to human diseases、さらに The First International Conference on Autophagy and Liver diseases などに若手研究者を積極的に参加させてきた。また、希望のあった若手研究者には中国の拠点機関への短期滞在中も行った。平成 30 年度は、広く A3 内外の共同研究者を訪問し、情報収集および人的交流を推進する。また、国内では 11 月に掛川で開催されるオートファジー研究会に若手研究者を積極的に参加させ、国内の著名なオートファジー研究者との交流を図る。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

該当なし。

## 6. 平成 30 年度研究交流成果

### <研究協力体制の構築状況>

これまでの日中韓のカンファレンス、あるいは数多くの国際学会での綿密な打ち合わせにより、多彩な共同研究体制はすでに構築されたと言える。特に、日本拠点機関の崎村、阿部らが作出した遺伝子改変マウスは、複数の韓国協力機関あるいは国内拠点、協力機関で利用され始めている。また、共通のプローブ、分子あるいは機構を基盤とした日中あるいは日韓の共同研究も順調に推進している。現在、国内拠点間に留まっている共同研究を基軸とした論文報告も今後は国際共同研究に広まっていくと期待される。また、若手研究者ネットワークの構築を促進するため、引き続き A3 セミナーや関連国際学会に積極的に派遣する。

### <学術的観点>

- ・ オートファジー必須遺伝子であるVMP1欠損マウスおよびゼブラフィッシュにおけるリポタンパク質分泌異常について解析し、論文投稿準備中である（東京大学-中国科学院）。
- ・ オートファゴソーム標識プローブを利用した遺伝子改変マウスの作製を完了し、解析を行った（新潟大学-韓南大学）。
- ・ FKBP8がミトコンドリア形態変化とマイトファジー誘導に重要な役割を持つことを解明した（新潟大学-ソウル国立大学）。
- ・ 新規オートファジー関連分子のノックアウトマウス 2 系統を作成している（新潟大学-ソウル国立大学）。
- ・ オートファジー不全マウスでの脂肪酸代謝異常の共同研究を行い、論文発表を行った（新潟大学-東京大学-福島県立医科大学）。
- ・ Atg2a, Atg2b, Gskip ノックアウトマウスの作製を完了し、それらの解析から家族性白血病のモデルとなることが示唆された（拠点機関内）。
- ・ 新規オートファジーレポーター発現マウス、新規オートファジー活性制御マウスを作製し、現在解析中である（東京大学-新潟大学）。
- ・ 哺乳類細胞におけるマイトファジー隔離膜を 3 次元電子顕微鏡法により可視化し、その形態学的特徴を明らかにした（新潟大学-福島県立医科大学）。

### <若手研究者育成>

- ・ A3 内外の共同研究者（韓国 韓南大学 Jin-A Lee 博士、フィンランド トゥルク大学 Eeva-Liisa Eskelinen 博士、ノルウェイ トロムソ大学 Terje Johansen 博士、イギリス Cancer Research Cambridge Research Institute Masashi Narita 博士、フランス Necker Enfants Malades Institute Ganna Panasyuk 博士）、オーストラリア Monash University Michael Lazarou 博士）を訪問し、情報収集および人的交流を推進した。
- ・ 平成 30 年 11 月 18～20 日に掛川で開催されたオートファジー研究会に多数の若手研究者の参加を促し、国内の著名なオートファジー研究者との交流を図った。

＜その他（社会貢献や独自の目的等）＞

該当なし。

＜今後の課題・問題点＞

若手研究者間の国内ネットワーク構築は問題なく進められている一方、若手国外研究者とのネットワークの構築は限られている。A3 拠点・協力機関を含む国外研究室への派遣や関連する国際学会への参加を促す。

## 7. 平成 30 年度研究交流実績状況

## 7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 27 年度	研究終了年度	平成 32 年度
共同研究課題名	(和文) オートファジー、代謝と神経変性疾患 (英文) Autophagy, metabolism and neurodegeneration				
日本側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号 (参加研究者リスト に記載している研究 者番号を記入)	(和文) 小松雅明・新潟大学・客員教授・1-1 (英文) Masaaki KOMATSU・Niigata University・Visiting Professor・1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号 (参加研究者リスト に記載している研究 者番号を記入)	(英文) Hong ZHANG・Chinese Academy of Sciences・HHMI International Early Career Scientist・2-1、Myung-Shik LEE・Yonsei University College of Medicine・Professor・3-1				

30年度の研究 交流活動	<p>共同研究の打ち合わせについては、平成30年4月9～13日に中国蘇州に於いて開催された <b>The Cold Spring Harbor-Asia Conference Ubiquitin Family, Autophagy &amp; Diseases</b>、平成30年4月22～27日に日本 京都に於いて開催された <b>Keystone Symposium on Mitochondria Biology/Selective Autophagy</b>、そして平成30年6月4～8日に韓国 ソウルに於いて開催された <b>2018 IUBMB</b> を中心に行われた。これらの学術交流を通じて、具体的な研究協力体制状況が整った。以下にその例を示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ オートファジー必須遺伝子であるVMP1欠損マウスおよびゼブラフィッシュにおけるリポタンパク質分泌異常について解析し、論文投稿準備中である（東京大学-中国科学院）。</li> <li>・ オートファゴソーム標識プローブを利用した遺伝子改変マウスの作製を完了し、解析を行った（新潟大学-韓南大学）。</li> <li>・ FKBP8がミトコンドリア形態変化とマイトファジー誘導に重要な役割を持つことを解明した（新潟大学-ソウル国立大学）。</li> <li>・ 新規オートファジー関連分子のノックアウトマウス2系統を作成している（新潟大学-ソウル国立大学）。</li> <li>・ オートファジー不全マウスでの脂肪酸代謝異常の共同研究を行い、論文発表を行った（新潟大学-東京大学-福島県立医科大学）。</li> <li>・ Atg2a, Atg2b, Gskipノックアウトマウスの作製を完了し、それらの解析から家族性白血病のモデルとなることが示唆された（拠点機関内）。</li> <li>・ 新規オートファジーレポーター発現マウス、新規オートファジー活性制御マウスを作製し、現在解析中である（東京大学-新潟大学）。</li> <li>・ 哺乳類細胞におけるマイトファジー隔離膜を3次元電子顕微鏡法により可視化し、その形態学的特徴を明らかにした（新潟大学-福島県立医科大学）。</li> <li>・ 若手研究者に英語による交流、発表機会を与え、また著名な国内外の研究者との交流機会を設けたことにより、英語でのプレゼンテーション能力の向上、著名な国内外の研究者との交流を促進できた。</li> </ul>
-----------------	---

30年度の研究 交流活動から得 られた成果	拠点機関内だけでなく、協力機関を含めてオートファジーに関する多様な共同研究の成果が出てきた。それらの一部は論文として報告することができた。今後も順次論文として報告することが期待される。また、日本拠点機関による遺伝子改変マウスの作成、それらを用いた韓国機関の解析という流れができ、日韓での表現型解析が進んでいる。オートファジー必須遺伝子である VMP1 欠損マウスおよびゼブラフィッシュの表現型解析について日中での共同研究が展開されている。共同研究を行っている拠点内外の海外研究室へ若手研究者を派遣し、若手の育成に繋がった。
-----------------------------	---



## 7-2 セミナー

平成 30 年度は該当なし。

## 7-3 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

①評価コメント（抜粋）：学術的側面は順調に進んでいるが、相手国側拠点機関が主体となる研究において日本側拠点機関が重要な貢献をするような論文発表があっても良い。

対応：日本拠点機関の崎村、阿部らが作出した遺伝子改変マウスが国内拠点・協力機関のみならず複数の韓国協力機関で利用され始めており、日本拠点の貢献度が見込まれる。

②評価コメント（抜粋）：若手研究者の育成も日中韓のカンファレンスあるいは数多くの国際学会への参加など努力がなされていると評価されたが、相手国からの短期受入や日本側からの短期派遣等を積極的に行い若手研究者ネットワークの構築を促進すること、若手研究者中心の論文や学会発表等に貢献していく必要がある。

対応：国内のオートファジー研究会には若手が主導する「若手の会」があり、若手研究者は積極的に参加しており国内ネットワーク構築は進んでいる。一方、国外研究者とのネットワークの構築は限られており、今後も A3 拠点・協力機関を含む国外研究室への派遣や関連する国際学会への参加を促す。特に、共同研究を展開しているオートファジープローブあるいは遺伝子改変モデル生物の研究に関しては、研究推進を加速させるため実質的に実験を進めている若手研究者の相互派遣を積極的に行う。

③評価コメント（抜粋）：研究拠点の構築に関しては、高いポテンシャルを持っていると判断される一方、ビジョンが不明瞭であるとの指摘を受けた。

対応：日中韓拠点機関・協力機関の PIs とオートファジー研究の総合的理解の先の新たな学問領域の創成を目指した討議を行い、ビジョンを明確にする。

## 8. 平成 30 年度研究交流実績総人数・人日数

### 8-1 相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	中国	韓国	オーストラリア (第三国)	フィンランド (第三国)	ノルウェー (第三国)	フランス (第三国)	合計
日本	1	/	1 / 7	1 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 9
	2	/	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	3	/	0 / 0	1 / 3	2 / 18	2 / 8	2 / 9	2 / 10	9 / 48
	4	/	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	計		0 / 0	1 / 7	2 / 5	2 / 18	2 / 8	2 / 9	2 / 10
中国	1	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	2	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	3	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	4	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	計		0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
韓国	1	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	2	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	3	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	4	/	/	/	/	/	/	/	0 / 0
	計		0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
合計	1	0 / 0	1 / 7	1 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 9
	2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	3	0 / 0	0 / 0	1 / 3	2 / 18	2 / 8	2 / 9	2 / 10	9 / 48
	4	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	計		0 / 0	1 / 7	2 / 5	2 / 18	2 / 8	2 / 9	2 / 10

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

### 8-2 国内での交流実績

第1四半期	第2四半期	第3四半期	第4四半期	合計
4 / 18 ( / )	2 / 6 ( / )	22 / 86 ( / )	0 / 0 ( / )	28 / 110 ( 0 / 0 )

## 9. 平成 30 年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	2,256,400	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の 50%以上であること。
	外国旅費	2,547,836	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	596,454	
	その他の経費	2,886,429	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	212,881	
	計	8,500,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		850,000	研究交流経費の 10% を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		9,350,000	