

**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：	大阪大学
中国側拠点機関：	清華大学
韓国側拠点機関：	忠南大学校

2. 研究交流課題名

(和文)：病原体・損傷オルガネラに対する選択的オートファジーの分子機構と病態生理

(英文)：The molecular mechanism of Xenophagy and Endophagy

研究交流課題に係るウェブサイト：<http://a3weba3web.wixsite.com/a3autophagy>

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：大阪大学

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：学長・西尾 章治郎

研究代表者（所属部局・職・氏名）：大学院医学系研究科・教授・吉森 保

協力機関：無し

事務組織：大阪大学 国際部国際企画課

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) Tsinghua University

(和文) 清華大学

研究代表者（所属部局・職・氏名）：(英文) School of Life Sciences・Professor・Li YU

協力機関：(英文) 無し

(和文) 無し

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) Chungnam National University

(和文) 忠南大学校

研究代表者(所属部局・職・氏名)：(英文) School of Medicine・Professor・Eun-Kyeong JO

協力機関：(英文) 無し

(和文) 無し

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

普遍的な細胞内大規模分解系であるオートファジーは、様々な生理機能を持つ。その中で、病原体や損傷オルガネラ(細胞内小器官)に対する選択的オートファジーは、疾患と密接に関わるため近年大きな注目を集めている。本研究課題では、これら選択的オートファジーの分子機構解明と、それに基づく疾患治療法の開発を目指すと同時に、3国間のオートファジー研究者の有機的ネットワーク構築と本分野の将来を担う若手研究者の育成を目的とする。

オートファジーは基本的には非選択的な過程であり、通常は細胞内新陳代謝や飢餓時の栄養源確保のため細胞質成分の一部をランダムに分解している。しかし細胞内に有害な存在、すなわち病原体・損傷オルガネラ・タンパク質凝集体などが現れるとそれを認識し選択的に除去することが最近明らかになってきた。この有害物の選択的除去により、オートファジーは感染症・生活習慣病・発がん・神経変性疾患などの重要疾患の発症や悪化を抑制している。従って選択的オートファジーはこれら疾患の治療標的となりうるが、治療法開発に必要な分子機構の理解はまだ進んでいない。本研究課題では、オートファジーによる有害物認識など選択的オートファジーのメカニズムの全容解明を目指す。

オートファジー研究は、日本、中国、韓国で最近精力的に行われており研究者人口も急速に増加している。本研究課題をきっかけに交流が進みネットワークが確立してゆけば、3国が数多くの重要な成果を発信し、世界をリードする立場に立てるものと思われる。またそれを一過性に終わらせず持続させるためには、次世代の育成も喫緊の課題である。異なる国の研究者との交流は、若手研究者にとって技術習得に留まらず良い刺激となり世界を目指すきっかけとなろう。本研究課題では、学術的成果の発信と同等に、3国間ネットワーク形成と若手のエンカレジに重きをおく。

5-2. 平成 30 年度研究交流目標

＜研究協力体制の構築＞

研究協力体制の強化を図るため、7月22日～24日に中国において3ヶ国合同の研究会を開催する予定である。共同研究と技術習得を目的とした若手研究者の派遣も行いたい。

＜学術的観点＞

昨年度、選択的オートファジーにおける認識機構の一端を解明したので今年度中に論文発表を目指す。さらなる展開を期して共同研究を推進する。具体的には、プロテオミクス解析で浮かび上がってきた選択的オートファジーの制御因子複数について解析を実施する。

＜若手研究者育成＞

今年3月の中国訪問において実施した若手のフリーディスカッションが予想以上に効果的で、日本側若手研究者が大いに刺激を受けたと感想を述べていたので7月の中国における3ヶ国合同研究会でも実施したい。またこの研究会の口頭発表も若手中心とする。日本側の若手研究者を中国側拠点に1～2週間滞在させて共同研究と中国側若手との交流を行わせる。また、国内の関連学術集会にも若手研究者を積極的に参加させ、プレゼンテーション能力の向上、情報収集、他の研究者との交流を図る。

＜その他（社会貢献や独自の目的等）＞

アウトリーチ活動（市民向け講演や高校での授業など）において、本事業を紹介し日中韓の3ヶ国の研究者が積極的に交流していることを伝える。

6. 平成 30 年度研究交流成果

＜研究協力体制の構築状況＞

2018年7月22～25日に、日中韓の研究者が中国青海省に集まり研究会を開催し、その席上で研究協力について討議した。その結果、韓国側拠点から若手研究者を約2週間日本側拠点に派遣し共同研究を実施することなどが決まった。この決定に基づき、下記に記載したごとく韓国の若手研究者2名が日本側拠点で実際に研究を行った。

＜学術的観点＞

オートファジーの制御因子のひとつに結合する低分子化合物を先に同定していたが、その化合物が非選択的オートファジーには影響せず選択的オートファジーのみを促進し、サルモネラの増殖を抑制することを見出した（未発表）。選択的オートファジーのメカニズム解明に資するのみならず創薬の可能性もありうる。また選択的オートファジーの転写レベルでの制御について、これまで全く知られていない経路を発見した（未発表）。

韓国側拠点のポスドク1名、大学院生1名が3/15-3-29の16日間日本側拠点に滞在し、共同研究を実施した。2名は非結核抗酸菌（non-tuberculosis mycobacteria: NTM）感染

におけるオートファジー関連因子の役割について明らかにするため、主に哺乳類培養細胞を用いて解析を行っている。マクロファージを用いて、NTM 症の起因菌である *Mycobacterium avium* を感染させ、感染後のオートファジー活性を含むオルガネラ動態を日本側拠点がもつ高いイメージング技術を生かし観察を行った。また *Mycobacterium avium* 感染の *in vivo* モデルを樹立するため、日本側拠点が既に確立している線虫の実験系を用いた感染実験を行った。感染効率等を確認しており、今後の共同研究の発展が期待できる結果が得られている。

<若手研究者育成>

2018 年 7 月 22～25 日に、多数の若手を含む日中韓のオートファジー研究者が一堂に会し、中国青海省にて研究会を開催した。発表者 18 名のうち 11 名が若手研究者の若手中心の研究会であった。各国の研究者は未発表の研究結果を含めた最新の成果を披露し、時には批判的な意見も交えながら、非常に活発でかつ前向きな議論が交わされた。各国の研究者はいずれも同じ施設に宿泊していたため、研究会以外の時間においても盛んな議論が重ねられ、特に若手研究者間での交流が顕著であった。また、中国を初めて訪れた日本の若手研究者たちは、中国の研究面のみならず社会全体の発展に刮目させられ、背筋が伸びる思いであったと聞いている。今後の日本の研究を担う若手にとって、今回のシンポジウムは貴重な機会となったことを確信している。

また情報収集と議論を目的としたメンバーの関連学術集会への派遣を実施した。まず、大学院生と助教の若手 2 名が、京都で開催された選択的オートファジーをテーマとする **Keystone Symposia** (本研究代表者がオーガナイザー) に参加し、研究発表と本プロジェクトの参考となる知見を得た。各国の研究者と交流ができ、大きな刺激をうけたものと思われる。助教は、本会の直前に開かれた **young meeting** にも参加し活発な交流を行った。さらに静岡で開催された第 11 回オートファジー研究会に助教 1 名と大学院生 6 名が参加した。**The 8th International Symposium on Autophagy (ISA)** に総勢 29 名 (うち若手 24 名) が参加した。ポスターや口頭発表で成果を発信すると同時に、本プロジェクトに直接資する最先端の情報を多数得ることができた。若手は各国の研究者と交流ができ、大きな刺激をうけたものと思われる。

上述のように、3 月に 2 名の韓国側若手研究者が 16 日間日本側拠点に滞在し実験を行ったが、日本側若手とも活発に交流し相互の刺激になったと思われる。

<その他 (社会貢献や独自の目的等) >

本研究代表者が、企業向け講演会で日中韓フォーサイト事業の活動に言及した。

<今後の課題・問題点>

順調に推移しており大きな問題は無いが、プロジェクトの終了に向けて成果を論文としてまとめることを目指して行きたいと考えている。

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	<p>(和文) 病原体・損傷オルガネラに対する選択的オートファジーの分子機構と病態生理</p> <p>(英文) The molecular mechanism of Xenophagy and Endophagy</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	<p>(和文) 吉森 保・大阪大学・教授・1-1</p> <p>(英文) Tamotsu YOSHIMORI・Osaka University・Professor・1-1</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	<p>(英文) Li YU・Tsinghua University・Professor・2-1</p> <p>Eun-Kyeong JO・Chungnam National University・Professor・3-1</p>				
30 年度の研 究交流活動	<p>2018 年 7 月 22~25 日に、多数の若手を含む日中韓のオートファジー研究者が一堂に会し、中国青海省にて研究会が開催された。</p> <p>韓国側拠点のポスドク 1 名、大学院生 1 名が 3/15-3-29 の 16 日間日本側拠点に滞在し、共同研究を実施した。2 名は非結核抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria: NTM) 感染におけるオートファジー関連因子の役割について明らかにするため、主に哺乳類培養細胞を用いて解析を行っている。マクロファージを用いて、NTM 症の起因菌である <i>Mycobacterium avium</i> を感染させ、感染後のオートファジー活性を含むオルガネラ動態を日本側拠点がもつ高いイメージング技術を生かし観察を行った。</p>				
30 年度の研 究交流活動から得 られた成果	<p>オートファジーの制御因子のひとつに結合する低分子化合物を先に同定していたが、その化合物が非選択的オートファジーには影響せず選択的オートファジーのみを促進し、サルモネラの増殖を抑制することを見出した (未発表)。選択的オートファジーのメカニズム解明に資するのみならず創薬の可能性もありうる。また選択的オートファジーの転写レベルでの制御について、これまで全く知られていない経路を発見した (未発表)。</p> <p>韓国側拠点の若手 2 名が 3 日本側拠点に滞在して行った共同研究では、<i>Mycobacterium avium</i> 感染の <i>in vivo</i> モデルを樹立するため、日本側拠点が既に確立している線虫の実験系を用いた感染実験を行い、感染効率等を確認しており、今後の共同研究の発展が期待できる結果が得られた。</p>				

7-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会日中韓フォーサイト事業 「日中韓オートファジー研究会」 (英文) JSPS A3 Foresight Program “China-Japan-Korea Symposium on Autophagy”
開催期間	平成30年7月22日 ~ 平成30年7月25日 (4日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 中国・西寧市・Wusi Hotel (英文) China・Xining・Wusi Hotel
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 吉森 保・大阪大学・教授・1-1 (英文) Tamotsu YOSHIMORI・Osaka University・Professor・1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号 (※日本以外で開催の場合)	(英文) Li YU・Tsinghua University・Professor・2-1

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国		備考
日本	A.	15/	60	
	B.	0		
中国	A.	10/	40	
	B.	10		
韓国	A.	15/	60	
	B.	0		
合計 <人/人日>	A.	40/	160	
	B.	10		

A. 本事業参加者(参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者(参加研究者リスト以外の研究者等)

※人/人日は、2/14(=2人を7日間ずつ計14日間派遣する)のように記載してください。

※日数は、出張期間(渡航日、帰国日を含めた期間)としてください。これによりがたい場合は、備考欄にその内訳等を記入してください。

セミナー開催の目的	<p>本事業の日中韓メンバーが一同に会し、最新情報の交換と今後についての討議を行う。若手研究者間の交流、啓蒙、発表の訓練を最重要課題と位置づける。学術面では、やや遅れている韓国側拠点の感染症関連の研究を推進する方策を検討する。</p>
セミナーの成果	<p>シンポジウムは 2018 年 7 月 22～25 日に、多数の若手を含む日中韓のオートファジー研究者が一堂に会し、中国青海省にて開催された。発表者 18 名のうち 11 名が若手研究者で占められており、若手中心の研究会となった。各国の研究者は未発表の研究結果を含めた最新の成果を披露し、時には批判的な意見も交えながら、非常に活発でかつ前向きな議論が交わされた。特に、ホストであった中国側拠点の Li Yu 教授のグループの研究成果は目覚ましいものであり、日本の研究者にとっても、その研究戦略は今後の研究を進めるうえで大いに参考になった。一方で、日本側の研究成果もこれに遜色ないものであり、日本独自の緻密で論理的な研究スタイルは他国にとって啓蒙的な役割を果たしたものと期待される。総じて、各国の研究を高め合う非常に有意義な会であった。各国の研究者はいずれも同じ施設に宿泊していたため、研究会以外の時間においても盛んな議論が重ねられ、特に若手研究者間での交流は顕著であった。また、中国を初めて訪れた日本の若手研究者たちは、中国の研究面のみならず社会全体の発展に刮目させられ、背筋が伸びる思いであったと聞いている。今後の日本の研究を担う若手にとって、今回のシンポジウムは貴重な機会となったことを確信している。また韓国側拠点の研究を促進する方策が話し合われ、韓国側拠点の若手研究者を日本側拠点に 2 週間程度派遣して日本側拠点の指導下で実験を行うことになった。</p>
セミナーの運営組織	中国側拠点。

開催経費分担内容と金額	日本側	内容 旅費	金額 3,099,610 円
	中国側	内容 旅費、会議費	
	韓国側	内容 旅費	

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）：共同研究成果の発信という点では、今後より一層力を入れていくべきである。

対応：損傷リソソームの認識に関わる E3 リガーゼの同定に関する原著論文の投稿を準備中である。またその他の選択的オートファジーに関わる論文を数報発表出来ると考えている。

②評価コメント（抜粋）：韓国側拠点とは相互派遣による研究交流活動の実績が乏しい。

対応：2019 年 3 月に韓国側若手研究者 2 名が日本側拠点で 16 日間に亘って共同研究を実施した。

③評価コメント（抜粋）：実施期間の後半に向けて、共同研究の成果が発表されることに期待したい。

対応：共同研究（R-1）の成果である損傷リソソームの認識に関わる E3 リガーゼ複合体の同定については既に論文を完成し近日中に投稿予定である。

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	チリ(第三国)	合計
日本	1		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2		15 / 60 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	15 / 60 (0 / 0)
	3		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 14 (0 / 0)	1 / 14 (0 / 0)
	4		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	計		15 / 60 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 14 (0 / 0)	16 / 74 (0 / 0)
中国	1	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
韓国	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (15 / 60)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (15 / 60)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (2 / 50)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (2 / 50)
	計	0 / 0 (2 / 50)	0 / 0 (15 / 60)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (17 / 110)
チリ (第三国)	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)
合計	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (0 / 0)	15 / 60 (15 / 60)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	15 / 60 (15 / 60)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 14 (0 / 0)	1 / 14 (0 / 0)
	4	0 / 0 (2 / 50)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (2 / 50)
	計	0 / 0 (2 / 50)	15 / 60 (15 / 60)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 14 (0 / 0)	16 / 74 (17 / 110)

※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
11 / 48 (0 / 0)	4 / 5 (0 / 0)	9 / 36 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	24 / 89 (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	1,066,054	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	3,271,354	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	3,286,591	
	その他の経費	611,627	
	不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税	264,374	
	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	