

## 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	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
氏名	水島 昇

### 1. 当該年度の研究目的

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り、本研究ではそれを司る基本分子機構の解析と、新規マウスモデルを用いた個体レベルでのオートファジー制御機構と生理的意義の解析を全体の目的としている。平成23年度は、(1)オートファジーの制御機構について、生理的な栄養状況の変化に対応した場合と、病的モデルでのオートファジーの調節機構の解析、(2)オートファゴソーム形成過程における新規因子(Atg2)の解析と、基質選択的オートファジーとしてのミトコンドリア分解(マイトファジー)を対象としたオートファジー因子のリクルート機構、(3)新規モデルマウス(全身モザイク状オートファジー欠損マウス、精子・水晶体特異的オートファジー欠損マウス等)の構築とその解析を行い、オートファジーの新たな役割を探ることを目的とした。

### 2. 研究の実施状況

マウス生体内でのオートファジーの制御機構を解析し、インスリン、アミノ酸などがオートファジー活性に及ぼす影響が臓器毎に異なることを見いだした。また、病態モデルの一つとして脱神経について解析したところ、脱神経された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。

オートファゴソーム形成については、新規因子として Atg2 の哺乳類ホモログを同定して解析し、これらは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 の機能阻害実験から、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。一方、選択的オートファジーのモデルとしては、パーキンソン病原因因子のひとつであるパーキンに依存したマイトファジーを解析している。これまで、p62 という分子がオートファゴソームによるミトコンドリアの認識に関わっていると考えられてきた。しかし、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、LC3 はミトコンドリアの初期認識ではなく、ミトコンドリアを適切にオートファゴソーム内に隔離する第二過程で重要であることがわかった。

全身モザイク状オートファジー欠損マウスは本年度発表し、解析を継続している。また、これまでオートファジーの貢献が十分解析されていない精子や水晶体を対象としたオートファジー欠損マウスを作製した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 12 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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).</li> <li>2. 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).</li> <li>3. 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).</li> <li>4. 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).</li> <li>5. <u>Mizushima, N.</u>, Komatsu, M. Autophagy: renovation of cells and tissues. <i>Cell</i> 147(4):728-741 (2011).</li> <li>6. 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., Fuyeo-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 comprehensive glossary of autophagy-related molecules and processes (2nd edition). <i>Autophagy</i> 7(11):1273-1294 (2011).</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 5 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Mizushima, N.</u> Autophagy in Protein and Organelle Turnover. <i>Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.</i> 2011 Aug 3.</li> <li>2. 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 <i>実験医学増刊号</i> 29(12), 133-139 (2011)</li> <li>3. <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 <i>炎症と免疫</i> 20(2), 144-145 (2012)</li> <li>4. 北村圭、太田伸生、<u>水島昇</u> 原虫のオートファジー <i>炎症と免疫</i> 20(2), 170-176 (2012)</li> <li>5. 貝塚剛志、内藤貴子、<u>水島昇</u> オートファジーの制御シグナル <i>内分泌・糖尿病・代謝内科</i> 33(4), 365-370 (2011)</li> </ol> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Shpilka, T., <u>Mizushima, N.</u>, Elazar, Z. Ubiquitin-like proteins and autophagy at a glance. <i>J. Cell Sci.</i></li> </ol>
<p>会議発表 計 27 件</p>	<p>専門家向け 計 27 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 西村多喜、<u>水島昇</u> 「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</li> <li>2. Noboru Mizushima. "Autophagy in cells and whole organisms." Gordon Research Conference "Autophagy in stress, development and disease" Ventura 2012.3.11-16</li> <li>3. 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</li> <li>4. 森下英晃、岸千絵子、<u>水島昇</u> 「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</li> <li>5. 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</li> <li>6. Eisuke Itakura, Ikuko Koyama-Honda, Chieko Kishi, Noboru Mizushima. "Analysis of 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</li> <li>7. Noboru Mizushima "Formation of autophagosome and mitophagosome" Zing conference on autophagy Cancun, Mexico 2011.12.7-11 (主催)</li> </ol>

8. 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
9. Noboru Mizushima "Mammalian Atg proteins in autophagosome formation" EMBO conference series: Autophagy in health and disease Israel 2011.10.30-11.4
10. 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
11. Noboru Mizushima "Physiological roles of autophagy" The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus Urayasu 2011.10.21
12. Noboru Mizushima "Mammalian Atg2 protein" The second Japan-Sino autophagy symposium Hayama 2011.10.5-8
13. Eisuke Itakura, Noboru Mizushima. "Mitophagosome Formation In Parkin Dependent Mitophagy." The second Japan-Sino autophagy symposium. Hayama 2011.10.5-8
14. 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
15. 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
16. Mayurbhai Himatbhai Sahani, Eisuke Itakura, 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
17. 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
18. Yuta Ogasawara, Eisuke Itakura, 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
19. 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
20. Noboru Mizushima "Molecular machinery and regulation of autophagy" The EMBO Meeting 2011 Vienna, Austria 2011.9.10-13
21. Noboru Mizushima "Autophagy: the cytoplasm-to-lysosome pathway" 2011 Tokyo Meeting on Lysosomal Storage Disease Screening 東京 2011.8.4-6
22. 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
23. Yuta Ogasawara, Eisuke Itakura, 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
24. Noboru Mizushima "Role of autophagy in protein metabolism and tumor suppression" The 76th Cold Spring Harbor Symposium "Metabolism & Disease" New York, NY USA 2011.6.1-11
25. 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
26. Noboru Mizushima "Quality control of proteins and organelles by autophagy" IPSEN foundation symposium "Protein Quality Control in Neurodegenerative Diseases" Paris, France 2011.5.9
27. Noboru Mizushima "Physiological role of autophagy in protein and organelle turnover" LSI 10th Annual Symposium "Autophagy in Health & Disease" Ann Arbor, MI USA 2011.5.5

一般向け 計 0 件

様式19 別紙1

<p>図書 計2件</p>	<p>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 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><a href="http://www.tmd.ac.jp/med/phy2/index.html">http://www.tmd.ac.jp/med/phy2/index.html</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>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) 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) 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) 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2件</p>	<p>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」2011.4.29 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」2011.4.18</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ます

## 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	139,000,000	45,000,000	0	94,000,000	0
間接経費	41,700,000	13,500,000	0	28,200,000	0
合計	180,700,000	58,500,000	0	122,200,000	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	44,257,709	0	0	44,257,709	36,074,438	8,183,271	0
間接経費	13,277,250	0	0	13,277,250	10,822,286	2,454,964	0
合計	57,534,959	0	0	57,534,959	46,896,724	10,638,235	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	18,234,150	実験試薬、プラスチック機器類、マウス、液体窒素等
旅費	2,931,215	研究成果発表旅費
謝金・人件費等	5,984,184	技術補佐員および事務補佐員人件費
その他	8,924,889	動物飼育管理料、機器修理費用等
直接経費計	36,074,438	
間接経費計	10,822,286	
合計	46,896,724	

## 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
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	東京医科歯科大 学
				0		
				0		