

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	オートファジーの異常に伴う疾患の克服:健康社会実現へ向けて
研究機関・ 部局・職名	公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー
氏名	小松 雅明

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	107,117,880	107,117,880	0	107,117,880	107,117,880	0	0
間接経費	32,135,364	32,135,364	0	32,135,364	32,135,364	0	0
合計	139,253,244	139,253,244	0	139,253,244	139,253,244	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	499,475	35,654,876	23,671,733	9,941,716	69,767,800
旅費	0	980,539	1,111,331	124,330	2,216,200
謝金・人件費等	0	9,455,826	10,599,047	3,222,305	23,277,178
その他	525	1,408,759	7,177,211	3,270,207	11,856,702
直接経費計	500,000	47,500,000	42,559,322	16,558,558	107,117,880
間接経費計	150,000	14,250,000	12,780,000	4,955,364	32,135,364
合計	650,000	61,750,000	55,339,322	21,513,922	139,253,244

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
共焦点レーザー走査型顕微鏡システム	オリンパス FV1000- IX81F-	1	26,995,800	26,995,800	2011/9/28	東京都医学総合研究所
フリーズ超低温槽	日本フリーザー CLN-51UW	1	1,951,950	1,951,950	2012/5/31	東京都医学総合研究所
				0		

5. 研究成果の概要

我々は、オートファジーの障害が肝障害、代謝疾患や腫瘍形成を引き起こすこと、これら病態発症の背景にはオートファジー選択的基質群の過剰蓄積が存在することを報告してきた。しかし、その分子メカニズムは未解決問題が多く、オートファジー選択的基質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。本研究プロジェクトでは、病態発症抑制機構としての選択的オートファジーに焦点をあて、その分子機構および病態生理的意義の解明を目指した。遺伝子改変マウスを駆使した解析により、オートファジー選択的基質p62を介した転写因子Nrf2制御機構を発見し、その異常が、ヒト肝細胞がんの増殖に寄与することを明らかにした。これら知見をもとに、p62を標的にした抗がん剤としての低分子化合物のスクリーニング方を確立し、幾つかのヒット化合物を得た。これらの成果は、選択的オートファジーによる新たな生理機能を見出しただけでなく、ヒト疾患、特に肝細胞がんの予防・治療に貢献できると考えられる。

課題番号

LS132

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)	オートファジーの異常に伴う疾患の克服:健康社会実現へ向け
	Dissection of the pathogenic pathways by impaired autophagy
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー
	Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Protein Metabolism Project, Project Leader
氏名 (下段英語表記)	小松 雅明
	Masaaki Komatsu

研究成果の概要

(和文):我々は、オートファジーの障害が肝障害、代謝疾患や腫瘍形成を引き起こすこと、これら病態発症の背景にはオートファジー選択的基質群の過剰蓄積が存在することを報告してきた。しかし、その分子メカニズムは未解決問題が多く、オートファジー選択的基質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。本研究プロジェクトでは、病態発症抑制機構としての選択的オートファジーに焦点をあて、その分子機構および病態生理的意義の解明を目指した。遺伝子改変マウスを駆使した解析により、オートファジー選択的基質 p62 を介した転写因子 Nrf2 制御機構を発見し、その異常が、ヒト肝細胞がんの増殖に寄与することを明らかにした。これら知見をもとに、p62 を標的にした抗がん剤としての低分子化合物のスクリーニング方を確立し、幾つかのヒット化合物を得た。これらの成果は、選択的オートファジーによる新たな生理機能を見出しただけでなく、ヒト疾患、特に肝細胞がんの予防・治療に貢献できると考えられる。

(英文): Loss of autophagy causes various life-threatening diseases such as liver injury, metabolic disorders and tumorigenesis, and the accumulation of autophagy-specific substrates such as p62 is involved in advanced state of above mentioned diseases. But, the molecular mechanism largely remains unclear. In this research program, we demonstrate the existence of a

host defense mechanism that drives the Keap1-Nrf2 system via p62-phosphorylation during selective autophagy, and showed that this system contributes to tumor development in not only autophagy-deficient mouse liver adenoma but also human hepatocellular carcinoma. We further developed high-throughput screening strategy of small molecule compounds targeting p62 as therapeutic drugs of hepatocellular carcinoma and identified several candidate compounds. These achievements illustrate a novel physiological role of selective autophagy and will contribute for developing new therapeutic drugs against human hepatocellular carcinoma.

1. 執行金額 139, 253, 244円

(うち、直接経費 107, 117, 880円、 間接経費 32, 135, 364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。飢餓適応や細胞刷新としてのオートファジーの重要性の一方で、我々の研究グループはオートファゴソームがユビキチン化タンパク質凝集体や変性ミトコンドリアをはじめとしたユビキチン化カーゴを積極的に認識、排除する選択的オートファジーが存在すること、その破綻ががんや神経変性疾患といった重篤疾患を引き起こすことを明らかにしてきた(J. Cell Biol., 2005, Nature 2007, PNAS 2007, Genes Dev., 2011)。しかし、選択的オートファジーの病態生理についてはほとんど手つかずの状態であり、オートファジー選択的基質に関わる研究を分子から個体レベルまで包括的に推進する必要があった。本研究課題では、オートファジー選択的基質でありユビキチン化カーゴのアダプター・レセプターでもある p62 や Nbr1、選択的オートファジーの足場タンパク質と想定される Alfy を構造生物学、生化学、細胞生物学を駆使して解析し、選択的オートファジーの分子機構に迫る。また、個体レベルの解析としては作出済みの臓器特異的オートファジー欠損マウスを利用し、基質タンパク質群の変動、その結果として起こる代謝産物の変化や細胞制御機構の変化を解析し、個体における選択的オートファジーの生理機能と共に、選択的オートファジーの異常が関与する代謝疾患やがんの病態発症機構の解明を目指した。

4. 研究計画・方法

我々は、オートファゴソーム局在タンパク質 Atg8 と相互作用する分子群(オートファジーアクセサリ一分子群)としてユビキチン結合能を持つタンパク質 p62、Nbr1、Alfy を同定した(Cell 2007, Mol. Cell 2009)。重要なことに、これらのタンパク質は、肝疾患(p62、Nbr1)、肝細胞がんやグリオーマ(p62)、神経変性疾患(p62、Alfy)で確認されるユビキチン陽性封入体の主要な構成成分であ

る。更に、我々は、オートファジー不能肝、神経細胞における p62 の蓄積と凝集化を確認するとともに、選択的オートファジーによる p62 の分解阻害が封入体形成の主因であることをマウス遺伝学により証明した (Cell 2007)。これらの結果は、様々な疾患で観察される封入体形成がオートファジーの減弱に起因し、そして p62 が封入体形成の責任分子であることを強く示唆している。従って、オートファジー選択的基質のレベルを監視することが病態の状態を見極める上で非常に重要である。本研究では、オートファジー選択的基質群のモニター系を確立することにより、がんや神経変性などの疾病の他、高カロリー食下、高アルコール摂取下、加齢など様々な環境での基質の挙動を *in vivo* で観察する。更に、作製済み、もしくは作製中であるオートファジー選択的基質ノックアウトおよびトランスジェニックマウスの代謝物の変化、細胞内タンパク質代謝変動を明らかにする。

5. 研究成果・波及効果

我々は、オートファジー選択的基質 p62 がユビキチンリガーゼアダプタータンパク質 Keap1 と直接相互作用し、Keap1 のターゲットであるストレス応答性転写因子 Nrf2 の分解を阻害することを見出した (Nat Cell Biol., 2010)。つまり、細胞は、p62 の蓄積を介して酸化ストレスを巧みに回避する機構があることを見つけた。肝細胞がんにおいて、オートファジーの障害ないしは p62 遺伝子の発現上昇により p62 が過剰に蓄積されている。それを起因に、新しく見出した酸化ストレス防御システムを恒常的に活性化させ、自身を酸化ストレスから守るという生存戦略がとられていると想定された。実際、マウス肝臓においてオートファジー欠損が長期間継続すると腫瘍が形成されること、その腫瘍増殖は p62 を同時欠損させると大幅に抑制されることを確認した (Genes Dev., 2011)。また、ヒト肝細胞がん株やヒト肝細胞がん組織において p62 を介した Nrf2 の活性化ががん細胞の増殖に寄与すること、それは p62 と Keap1 の結合依存的であることを証明した (J. Cell Biol., 2011)。更に、p62 の翻訳後修飾が Keap1 との結合を増強させること、Keap1 が p62 依存的にオートファジーにより分解されることを見出した (Mol. Cell 2013, PNAS 2012)。この p62-Keap1-Nrf2 経路の発見を基盤に、p62 を標的にした抗がん剤としての低分子化合物のハイスループットスクリーニング方法を確立した。このアッセイ系を駆使し約 160,000 の低分子化合物を用いて一次スクリーニングを行った結果、約 40 種類のヒット化合物を同定した。現在、二次スクリーニングおよび *in vivo* スクリーニング方法の構築を行っている。

オートファジー選択的基質 p62、Nbr1 の GFP タグ付きノックインマウス、Nbr1 条件付き KO マウスを作出した。これら遺伝子改変マウスの生化学、形態学および代謝学的解析から、「*in vivo* における選択的オートファジーの動態」および「オートファジーの異常がタンパク質代謝のみならず複雑な転写因子制御を介して糖代謝、脂肪酸代謝を制御すること」を見出した。

我々の研究によって、選択的オートファジーの分子機構のみならず、その機能不全ががんや神経変性疾患など加齢に伴う疾患の病態と密接に関連することが明らかになった。研究成果は、長寿社会 (高齢化社会) における様々な健康障害や疾患の予防・治療に貢献できると考えられる。p62 分子が、肝がん治療の新たな標的になるという知見は、新たな抗がん剤の開発の期待に繋がり、経済的な貢献の可能性も考えられる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 36 件	<p>(掲載済み—査読有り) 計 22 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ichimura Y, Waguri S, Sou YS, Kageyama S, Hasegawa J, Ishimura R, Saito T, Yang Y, Kouno T, Fukutomi T, Hoshii T, Hirao A, Takagi K, Mizushima T, Motohashi H, Lee MS, Yoshimori T, *Tanaka K, *Yamamoto M, and *Komatsu M (2013) Phosphorylation of p62 Activates the Keap1–Nrf2 Pathway during Selective Autophagy. Mol Cell in press. 2. Onal M, Piemontese M, Xiong J, Wang Y, Han L, Ye S, Komatsu M, Selig M, Weinstein RS, Zhao H, Jilka RL, Almeida M, Manolagas SC, *O'Brien CA (2013) Suppression of Autophagy in Osteocytes Mimics Skeletal Aging. J Biol Chem. 287: 29851–29860. 3. Maeda H, Nagai H, Takemura G, Shintani–Ishida K, Komatsu M, Ogura S, Aki T, Shirai M, Kuwahira I, *Yoshida KI (2013) Intermittent–hypoxia induced autophagy attenuates contractile dysfunction and myocardial injury in rat heart. Biochim Biophys Acta 1832:1159–1166. 4. Kim KH et al. (2013) Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. Nat Med 19:83–92. 5. McMahon J, Huang X, Yang J, Komatsu M, Yue Z, Qian J, Zhu X, *Huang Y (2012) Impaired autophagy in neurons after disinhibition of mammalian target of rapamycin and its contribution to epileptogenesis. J Neurosci 32:15704–15714. 6. Tashiro Y, Urushitani M, Inoue H, Koike M, Uchiyama Y, Komatsu M, Tanaka K, Yamazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Ito H, *Takahashi R (2012) Motor neuron–specific disruption of proteasomes, but not autophagy, replicates amyotrophic lateral sclerosis. J Biol Chem 287:42984–42994. 7. Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, Akaike T, Motohashi H, *Yamamoto M (2012) Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A 109:13561–13566. 8. Jiang M, Wei Q, Dong G, Komatsu M, Su Y, *Dong Z (2012) Autophagy in proximal tubules protects against acute kidney injury. Kidney Int 82:1271–1283. 9. Friedman LG, Lachenmayer ML, Wang J, He L, Poulouse SM, Komatsu M, Holstein GR, *Yue Z (2012) Disrupted autophagy leads to dopaminergic axon and dendrite degeneration and promotes presynaptic accumulation of alpha-synuclein and LRRK2 in the brain. J Neurosci 32:7585–7593. 10. Fukada H, Yamashina S, Izumi K, Komatsu M, Tanaka K, Ikejima K, *Watanabe S (2012) Suppression of autophagy sensitizes Kupffer cells to endotoxin. Hepatol Res 42:1112–1118. 11. Quan W, Kim HK, Moon EY, Kim SS, Choi CS, Komatsu M, Jeong YT, Lee MK, Kim KW, Kim MS, *Lee MS (2012) Role of hypothalamic proopiomelanocortin neuron autophagy in the control of appetite and leptin response. Endocrinology 153:1817–1826.
----------------	--

<p>12. *<u>Komatsu M</u>, Kuma A, Okamoto K (2013) No ATG is an island—the connection of autophagy with diverse pathways and functions. EMBO Rep 14:219–221.</p> <p>13. Kageyama S, *<u>Komatsu M</u> (2012) Impaired G1–arrest, autophagy, and apoptosis in Atg7–knockout mice. Circ Res 111:962–964.</p> <p>14. *Klionsky DJ et al. (2012) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. Autophagy 8:445–544.</p> <p>15. Reggiori F, <u>Komatsu M</u>, Finley K, *Simonsen A (2012a) Selective types of autophagy. Int J Cell Biol 2012:156272.</p> <p>16. Reggiori F, <u>Komatsu M</u>, Finley K, *Simonsen A (2012b) Autophagy: more than a nonselective pathway. Int J Cell Biol 2012:219625.</p> <p>17. Mijaljica D, Nazarko TY, Brumell JH, Huang WP, <u>Komatsu M</u>, Prescott M, Simonsen A, Yamamoto A, Zhang H, Klionsky DJ, *Devenish RJ (2012) Receptor protein complexes are in control of autophagy. Autophagy 8:1701–1705.</p> <p>18. *<u>Komatsu M</u>, Kageyama S, Ichimura Y (2012) p62/SQSTM1/A170: physiology and pathology. Pharmacol Res 66:457–462.</p> <p>19. Mizushima, N., and <u>M. Komatsu</u> (2011) Autophagy: renovation of cells and tissues. Cell. 147:728–741, 2011.</p> <p>20. **Takamura, A., **<u>M. Komatsu</u>, T. Hara, A. Sakamoto, C. Kishi, S. Waguri, Y. Eishi, O. Hino, K. Tanaka, and N. Mizushima (2011) Autophagy–deficient mice develop multiple liver tumors. Genes Dev. 25:795–800, **equal contribution.</p> <p>21. Inami, Y., S. Waguri, A. Sakamoto, T. Kouno, K. Nakada, O. Hino, S. Watanabe, J. Ando, M. Iwatake, M. Yamamoto, M.S. Lee, K. Tanaka, and <u>M. Komatsu</u> (2011) Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. J Cell Biol. 193:275–284.</p> <p>22. Isogai, S., D. Morimoto, K. Arita, S. Unzai, T. Tenno, J. Hasegawa, Y.S. Sou, <u>M. Komatsu</u>, K. Tanaka, M. Shirakawa, and H. Tochio (2011) Crystal structure of the ubiquitin–associated (UBA) domain of p62 and its interaction with ubiquitin. J Biol Chem. 286:31864–31874.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 14 件</p> <p>23. <u>小松雅明</u>: 選択的オートファジーの最新像と未解決問題、実験医学、vol. 31, 1362–1367 (2013)</p> <p>24. <u>小松雅明</u>: オートファジー研究の展望、BIO Clinica、vol. 28, 16–17 (2013)</p> <p>25. 蔭山俊、<u>小松雅明</u>: 過剰な p62 と封入体形成、生体の科学、vol.63, 526–537 (2012)</p> <p>26. 蔭山俊、<u>小松雅明</u>: オートファジーと生活習慣病、がん、内分泌・糖尿病・代謝内科、vol. 35, 254–263 (2012)</p> <p>27. <u>小松雅明</u>、蔭山俊: オートファジーとがん代謝、実験医学 増刊、vol. 30, 147–153 (2012)</p> <p>28. <u>小松雅明</u>、一村義信: 動物細胞におけるユビキチンシステムとオートファジーの機能関連、生化学、vol. 84, 472–478 (2012)</p> <p>29. 蔭山俊、<u>小松雅明</u>: オートファジー(自食作用)、癌との関わり、BIO Clinica、vol. 27, 7, 23–28</p>

	<p>(2012)</p> <p>30. 蔭山俊、<u>小松雅明</u>: 肝疾患・癌とオートファジー —分子病態に迫る、医学のあゆみ、vol. 241, 245-250 (2012)</p> <p>31. <u>Komatsu, M.</u> Potential role of p62 in tumor development. Autophagy. 7:1088-1090, 2011</p> <p>32. 辰巳加奈子、<u>小松雅明</u> 赤血球産生に必要な不可欠なユビキチン様タンパク質修飾システム 細胞工学 33, 646-647 (2011)</p> <p>33. 一村義信、<u>小松雅明</u> オートファジー関連疾患 Surgery Frontier 18, 32-39 (2011)</p> <p>34. <u>小松雅明</u> ユビキチンシステムとオートファジーのクロストーク 実験医学 29, 2012-2017 (2011)</p> <p>35. <u>小松雅明</u> オートファジーの破綻と肝疾患発症機構 実験医学 29, 2101-2107 (2011)</p> <p>36. 高村聡人、<u>小松雅明</u>、水島昇 オートファジー欠損は多発静脈腫瘍を発症する 細胞工学 30, 1186-1187 (2011)</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 20 件</p>	<p>専門家向け 計 20 件</p> <p>1. <u>小松雅明</u>: 選択的オートファジーと Keap1-Nrf2 システムの連動機構 第 65 回日本細胞生物学会 シンポジウム(企画、座長) 2013.6.20, 名古屋</p> <p>2. <u>小松雅明</u>: オートファジーの生理的役割: メタボローム解析からみえてきたこと 疾患メタボロミクスセミナー 2013.6.11, 東京</p> <p>3. <u>小松雅明</u>: オートファジーの異常と疾患発症 日本泌尿器科学会甲信越地方会 イブニングセミナー 2013.6.8, 新潟</p> <p>4. <u>小松雅明</u>: オートファジーと Keap1-Nrf2 制御系の接点: その生理的意義と病態生理 日本生化学会東北支部 第79回例会 特別講演 2013.5.11, 仙台</p> <p>5. <u>Komatsu M.</u> “Selective autophagy is coupled to Nrf2-Keap1 pathway” Keystone Symposium on Autophagy in Health and Disease Montreal, Canada, 2013, 2.17-22.</p> <p>6. <u>小松雅明</u>: オートファジーによる腫瘍抑制効果 がん代謝シンポジウム 2013.1.17-18, 東京</p> <p>7. <u>Komatsu M.</u> “Metabolome analysis with autophagy-deficient livers unveils a unique regulation of lipid metabolism” The 85th Annual Meeting of Japan Biochemical Society Fukuoka, Japan, 2012.12.14-16.</p> <p>8. <u>Komatsu M.</u> “Selective autophagy is coupled to Nrf2-Keap1 pathway” International Symposium on Autophagy Okinawa, Japan, 2012, 10.28-11.01.</p> <p>9. <u>Komatsu, M.</u>: Autophagy and tumor. 5th GRC Autophagy In Stress, Development And Disease Ventura, CA, March 11-16 2012</p> <p>10. <u>Komatsu, M.</u>: Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. Autophagy Zing Conf., Xcaret, Mexico, Dec. 7-11 2011</p> <p>11. <u>Komatsu, M.</u>: Pathophysiological Roles of Autophagy in Mice. The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, Seoul, Korea, Oct. 6-7 2011</p>

	<p>12. <u>Komatsu, M.</u>: Pathophysiological Roles of Autophagy in Mouse Livers. Korea Diabetes Association 20th Summer Symposium & Workshop, Seoul, Korea, Aug. 20 2011</p> <p>13. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻によるNrf2活性化とその病態生理 千里ライフサイエンスセミナー 2011. 11.14, 大阪</p> <p>14. <u>小松雅明</u>: Potential role of p62, an autophagy-specific substrate in hepatocellular carcinoma. 第70回日本癌学会学術総会 シンポジウムCancer Metabolism 2011. 10.3, 名古屋</p> <p>15. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻による腫瘍進行機構 シグマ アルドリッチ ジャパン 夏のバイオサイエンスセミナー 2011. 8.26, 大阪</p> <p>16. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻と腫瘍形成 第20回日本Cell Death学会学術集会 シンポジウム 2011. 7.29, 東京</p> <p>17. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻と腫瘍形成 東京都医学総合研究所 開所記念シンポジウム 2011. 7.20, 東京</p> <p>18. <u>小松雅明</u>:オートファジーの破綻と腫瘍形成 第18回肝細胞研究会 特別講演 2011. 6.24, 東京</p> <p>19. <u>小松雅明</u>:ストレス応答機構としての選択的オートファジー 第52回日本神経学会学術大会 シンポジウムオートファジー 2011. 5.20, 名古屋</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>20. <u>小松雅明</u>: 恒常的オートファジーによる病態抑制 第1回都医学研シンポジウム 2011.10.27. 東京</p>
<p>図書</p> <p>計4件</p>	<p>1. Ichimura, Y., and <u>M. Komatsu</u>. Selective autophagy and cancer. Autophagy and Cancer/Editor HG Wang. Springer Publishing Co. 1-254, 2013.</p> <p>2. <u>Komatsu, M.</u>, M. Koike, Y. Ichimura and Y. Uchiyama. Genetic mouse models for elucidation of autophagy-lysosomal system in neurons under physiologic and pathologic conditions. Autophagy of the Nervous System/Editors Z. Yue and CT. Chu. World Scientific Publishing Co. 1-426, 2012.</p> <p>3. 一村義信、<u>小松雅明</u>:タンパク質の選択的オートファジーの意義『DOUJIN BIOSCIENCE シリーズ オートファジー 細胞内分解による細胞の制御機構 編集/水島昇、吉森保』株式会社化学同人 1-229, 2013年</p> <p>4. 蔭山俊、<u>小松雅明</u>:オートファジーと腫瘍『DOUJIN BIOSCIENCE シリーズ オートファジー 細胞内分解による細胞の制御機構 編集/水島昇、吉森保』株式会社化学同人 1-229, 2013年</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>

様式21

Webページ (URL)	公益財団法人東京都医学総合研究所 ホームページ 「蛋白質リサイクルシステムプロジェクト」 http://www.igakuken.or.jp/research/project/res_prj24.html
国民との科学・技術対話の実施状況	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>小松雅明</u>:平成 24 年度 第1回医学研都民講座 2012.4.18 公益財団法人東京都医学総合研究所 講堂 一般都民 95 名「たんぱく質からみた健康と病気 体の中身を入れ替える?—健康に生きるために—」 2. <u>小松雅明</u>:東京学芸大学付属高校生に対する研究紹介 2012. 2. 1. 東京・東京都医学総合研究所 高校生 43 名「オートファジー(自食作用)って何?」 3. <u>小松雅明</u>:第 1 回都医学研シンポジウム 2011.10.27. 東京・津田ホール 一般及び専門職 252 名「恒常的オートファジーによる病態抑制」
新聞・一般雑誌等掲載 計 5 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 科学新聞 2012 年 8 月 24 日 酸化ストレスセンサー「Keap1」を解明 2. 日刊工業新聞 2012 年 8 月 8 日 生体防御機構を解明 3. 都政新報 2011 年 4 月 22 日 肝細胞がんの治療法開発につながる発見 4. 科学新聞 2011 年 4 月 29 日 オートファジーによる腫瘍抑制効果 マウスで解明 5. 化学工業日報 2011 年 4 月 18 日 オートファジーが腫瘍抑制を哺乳動物で証明
その他	

7. その他特記事項