

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 マルチモードオートファジー：多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解

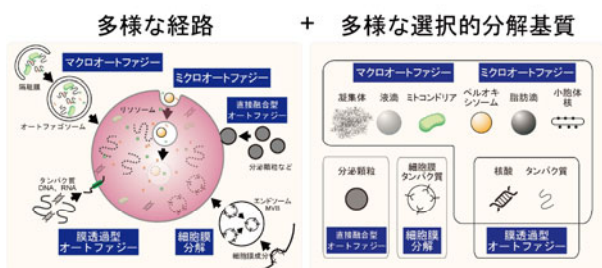
順天堂大学・大学院医学研究科・教授 **こまつ まさあき**
小松 雅明

研究課題番号：19H05705 研究者番号：90356254

【本研究領域の目的】

現在までに国内外のオートファジー研究は、未曾有の発展をした。しかし、現在、オートファジー研究は、収束に向かう状況にはない。むしろ、新しい発見が更に多くの未知を創出し、解明すべき課題が山積している。実際、これまでに多数のマクロオートファジー関連分子が同定されたが、それらが作動する基本フレームは不明である。さらに、従来の概念を超えた謎、つまり「多様なオートファジー経路」、そして「オートファジーの選択性」の存在が顕在化してきた。これら根源的な問題の統合的理解には、これまで日本が築いてきた質の高いオートファジー研究を戦略的に推進することが不可欠である。そこで、本研究領域では、オートファジーの多様な経路とそれらによる選択的分解を統合して「マルチモードオートファジー（多経路自食作用）」とし、その分子メカニズム及び生理機能を様々なモデル生物を用いて解明するとともに、各オートファジーの連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化を明らかにし、包括的な自己成分分解の理解を目指す（図）。また、異分野融合によるオートファジー研究、若手育成、国際活動を推進できる具体的な体制を整え、オートファジー研究分野を拡大させる。

マルチモードオートファジー



1. 分子機構及び生理機能を様々なモデル動物を用いて解明
2. 連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化を解明

【本研究領域の内容】

無細胞系から酵母、線虫、マウス、植物まで対応可能な研究者が、マクロオートファジー、ミクロオートファジー、膜透過型オートファジー、細胞膜分解などの多様なオートファジー経路、それらによる選択的基質分解に関わる研究をバランス良く推進する。また、X線構造解析、三次元電子顕微鏡法、オミクス解析などに対応する研究者が、原子レベルでのメカニズムの解明、膜動態の可視化、分解基質・産物の同定、遺伝子発現や代謝変動の解析、膜組成

の決定などをサポートする。

領域ホームページ、ウェブフォーラムを開設し、本研究領域の目的を明らかにするとともに、研究成果発信環境を整備する。公募研究や新たな異分野との共同研究を模索するために、領域ホームページ内にマルチモードオートファジーの未解明・未解決な課題を公開するとともに、計画研究だけでは解明が難しい問題や異分野領域の研究者の必要性を具体的に提示する。領域班会議をオートファジー研究会と連動して行う。

【期待される成果と意義】

本研究領域の終了時には、マルチモードオートファジーの複雑で多様な膜動態のメカニズム、自己成分分解の全体像の解明が進む。前者からは、これまでにない細胞生物学における膜動態の新基軸を生み出すことが、後者はユビキチンやその他の分解系と総合した細胞内分解全体の理解につながると考えられる。また、これらの情報は全身代謝や老化制御における細胞内分解の新たな役割の発見やがんや神経変性疾患といったオートファジー障害関連疾患の予防や治療に結び付くことが期待される。

【キーワード】

マクロオートファジー：小胞体近傍で形成されるオートファゴソームにより分解基質を隔離し、リソソーム/液胞に輸送するタイプのオートファジー。

ミクロオートファジー：リソソームや液胞が変形し、細胞質にあるタンパク質あるいは脂肪滴やペルオキシソームなどのオルガネラを直接、包みこんで分解するオートファジー。

膜透過型オートファジー：基質がリソソーム膜に存在するトランスポーターを介してリソソームに輸送され分解されるオートファジー経路。

細胞膜分解：エンドサイトーシスを介して細胞膜成分をリソソームにおいて分解するオートファジー経路。

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
1,199,600 千円

【ホームページ等】

http://proteolysis.jp/multimode_autophagy/
mkomatsu@juntendo.ac.jp