

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要
〔令和6年度事後評価用〕

令和6年6月30日現在

機関番号：
領域設定期間：令和元年度～令和5年度
領域番号：7101
研究領域名（和文） 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
研究領域名（英文） Multimode autophagy: Diverse pathways and selectivity
領域代表者
小松 雅明 (Masaaki Komatsu)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：90356254
交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,199,600,000円

研究成果の概要

本領域研究は、オートファジーの多様な経路と選択性を統合してマルチモードオートファジーと定義し、その分子機構から生理機能や疾患との関わりまでを解明しようとする研究である。マクロオートファジーに関する研究成果と知識・技術の蓄積を土台として、ミクロオートファジーをはじめ新規に見出された多様な経路や選択的基質分解の分子メカニズムの解析など、オートファジー全体を視野に独創的かつ革新的な研究が進められ、その成果が新たな細胞内ダイナミクスの理解につながった。当初掲げていた内容に対する研究が順調に進み、オートファジーの開始機構や基質選択性などについて目覚ましい成果が得られた。さらに、総括班のリーダーシップの下、多数の幅広い公募研究が加わり、技術提供などの連携体制がとられ、多様な共同研究の成果が得られた。本研究領域からオートファジーを超えた新たな学術創成に結びつく独創的な研究展開が期待される。さらに、領域代表を中心に、オートファジーを主題とした10th International Symposium on Autophagyを開催、日本のオートファジー研究のプレゼンスを示した。

研究分野：細胞生物学

キーワード：マルチモードオートファジー、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、選択的オートファジー

1. 研究開始当初の背景

オートファジーと定義される経路は複数存在するが、そのうちの1つマクロオートファジーの研究が、大隅良典博士らの出芽酵母を用いた先駆的な研究、すなわち出芽酵母マクロオートファジーの発見とそれを制御するATG (AuTophagy) 遺伝子の同定により飛躍的に進んだ (Ohsumi Cell Res 2014)。ATG 遺伝子群の多くは真核生物に広く保存されているため、逆遺伝学的手法を用いてマクロオートファジーの基本的生理機能、例えば、飢餓適応、発生、タンパク質・オルガネラ恒常性、細胞内病原体分解などが明らかにされてきた (Mizushima & Komatsu Cell 2011)。さらに神経変性疾患やがんとの関連も注目されるようになった。このような分野の爆発的な広がりを背景に、2016年、大隅良典博士にノーベル生理学・医学賞が授与された。しかし華々しい分野の発展の一方で、これまでの研究は重要な因子の同定と基本的な生理機能の解明に集中し、メカニズムの理解には程遠い状況である。さらに複数あるオートファジーの一経路に過ぎないマクロオートファジーに研究が集中し、オートファジーの全貌を理解するための研究がなされてこなかった。ところが最近になり、オートファジーは従来の概念をはるかに超える多様性を持つことが分かり始めている。まず、マクロオートファジー以外のオートファジー、すなわちリソソーム/液胞膜が陥入して基質を取り込むミクロオートファジーや、基質がリソソーム膜を透過する膜透過型オートファジー（シャペロン介在性オートファジーを含む）にも従来知られていない多様なメカニズムや選択的基質（タンパク質だけでなくオルガネラや核酸など）が存在することがわかってきた (Oku & Sakai et al., BioEssays 2018, Fujiwara et al., J Biochem 2017)。そして、受精卵などの特殊な細胞で時期特異的に展開されるエンドサイトーシスを介した細胞膜分解（細胞成分のリソソーム分解という点で広義のオートファジーに該当）やリソソームとオルガネラが直接融合する直接融合型オートファジー（従来のクリノファジーを含む）が、個体発生などにおいて重要な働きを担うことが示唆されている (Sato M & Sato K Traffic 2013, Goginashvili et al., Science 2015)。さらに、オートファジーが選択性を有し、時空間的に制御されたタンパク質（相分離した顆粒や凝集体の状態を含む）、核酸、オルガネラなどの選択的分解により、遺伝子発現や細胞内代謝、ひいては個体としての健康維持、老化抑制にまで働くことが明らかになってきた (Hansen et al., NRCMB 2018)。多様な経路で実行されるオートファジーやそれらによる選択的基質分解（マルチモードオートファジーと提唱）は相互に関連し、細胞の環境適応、恒常性、分

化などの幅広い細胞機能を制御すると考えられる(右図)。細胞内分解の全体像を知るためには、これまでのマクロオートファジー重視の研究ではなく、多様なオートファジー経路の研究をバランス良く推進し、統合的に理解することが必須である。

2. 研究の目的

マルチモードオートファジーに関する国際的リーダーを集結させるとともに今後の領域を担い、新進気鋭の若手研究者を含め強力でありつつも将来を見据えた体制を構築し、さらに最先端の多様な技術を取り入れた分野横断的研究を推進することで、領域の格段の発展と飛躍的な展開のみならず自己成分分解の統合的な理解により新たな学術領域の創生を目指す。

3. 研究の方法

計画班代表には、オートファジーの国際的リーダーと今後の領域を担い、新進気鋭の若手研究者を含め、継続性を視野に強力でありつつ将来を見据えた体制とした。加えてオートファジーの多様性を解明するにふさわしい公募研究者と連携して、次世代のオートファジー研究を開拓するグループを形成する。これらのグループが結集して、多様な経路のオートファジーや選択的オートファジーなどを統合的に理解することで新たな研究領域を創生する。特に、注目が高まっている選択的オートファジー、解明が始まったばかりのミクロオートファジーや最近見つかった膜透過型オートファジー、そして細胞膜分解をあらかじめ計画研究として基軸に据え、オートファジーの多様性の研究を確実に推進できるようにする。また、研究手法についても、3次元電子顕微鏡法、プロテオーム解析、メタボローム解析、リピドーム解析等も積極的に取り入れ、これまでにないオートファジー研究の革新と飛躍を目指す。

4. 研究の成果

マクロオートファジーの分子機構と膜動態の解析では Atg1 複合体が液滴であること、Atg9 が脂質スクランブル活性を有すること、膜上 Atg8-PE に膜摂動活性を明らかにするとともに、隔離膜形成の一部 *in vitro* 再構成に成功するなど極めて重要な発見が得られた。また、数理モデルを取り入れ、伸張中の隔離膜の開口部を拡張するメカニズムや液胞内での膜脂質分解機構を明らかにした。オートファジーの選択性においても、新規受容体や基質の同定、基質や受容体の液-液相分離や高次複合体形成の必要性など重要な発見が相次いだ。さらに、密な領域内共同研究により新規マイトファジー必須因子 Atg44 や新規選択的オートファジー経路 vault-phagy を発見した。ミクロオートファジーに関しても、自然免疫分子 STING の分解による炎症シグナル収束などが解明され、ミクロオートファジーの生理機能の一端が明らかとなった。さらに、マクロオートファジーとミクロオートファジーの連携に関して、現象にとどまらない分子メカニズムに基づいた知見が得られ、オートファジーの統合的理解が進んだと言える。膜透過型オートファジー、細胞膜分解に関しても、分子実体や制御因子の同定が進んだ。特に、細胞膜分解では、動物では未解明であった早期の多精子受精拒否機構を明らかにした。生理機能の解明においても、哺乳類だけではなく、植物、線虫、昆虫、原虫、酵母などの幅広い範囲で研究を進めることができた。さらに、関連する研究からオートファジーレセプター TOLLIP による新たな変性膜タンパク質分解経路やユビキチン様修飾系 UFM1 システムによる ER-phagy やリボソーム関連品質管理制御機構が明らかとなった。これらの研究成果は世界的に見ても非常にレベルが高く、当初の見込みを上回るものであると考えている。これらは主に計画班を中心にして進められているが、公募班との有機的連携も大きな力になった。

総括班では、オートファジーに関する国際会議や通常の領域会議・若手の会の開催、ウェブでのオートファジーフォーラムの設置、プロトコール集やマルチモードオートファジーの未解決・未解明点の公開を行い、オートファジー研究を拡大するためのセンターとしての役割を十分に果たしたと言える。さらに特筆すべきこととして、領域代表を中心に総括班と連携し、オートファジーを主題とした 10th International Symposium on Autophagy (2022 年 10 月 23 日~27 日) をシャトレゼ ガトーキングダム サッポロ ホテル&スパリゾート(札幌市北区東茨戸 132)にて開催した。コロナ禍明け直後にも拘わらず、日本から 179 名、海外から 88 名、計 267 名もの研究者が参集した。招待講演は 28、ショートトークが 16、フラッシュトークが 26、ポスター発表が 132 演題あり、分子から病態生理まで最先端のオートファジー研究の成果が報告され、活発な討議が行われ、日本のオートファジー研究のプレゼンスを示すことができた。

5. 主な発表論文等(受賞等を含む)

主要論文

計画班代表 小松雅明(研究分担者 和栗聡、杉浦悠毅、李賢哲)

1. *Komatsu M, *Inada T, *Noda NN. The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology. *Mol Cell*. 84:156-169 (2024).
2. Ishimura R#, Ito S#, Mao G, Komatsu-Hirota S, *Inada T, *Noda NN, *Komatsu M. Mechanistic insights into the roles of the UFM1 E3 ligase complex in ufmylation and ribosome-associated protein quality control. *Sci Adv*. 9:eadh3635 (2023).
3. Ikeda R, Noshiro D, Morishita H, Takada S, Kageyama S, Fujioka Y, Funakoshi T, Komatsu-Hirota S, Arai R, Ryzhii E, Abe M, Koga T, Motohashi H, Nakao M, Sakimura K, Horii A, Waguri S, *Ichimura

Y, *Noda NN, *Komatsu M. Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response. *EMBO J.* 42:e113349 (2023).

4. Kurusu R[#], Fujimoto Y[#], *Morishita H[#], Noshiro D, Takada S, Yamano K, Tanaka H, Arai R, Kageyama S, Funakoshi T, Komatsu-Hirota S, Taka H, Kazuno S, Miura Y, Koike M, Wakai T, Waguri S, Noda NN, *Komatsu M. Integrated proteomics identifies p62-dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex. *Dev Cell.* 158:1189-1205 (2023).
5. Kageyama S, Gudmundsson SR, Sou YS, Ichimura Y, Tamura N, Kazuno S, Ueno T, Miura Y, Noshiro D, Abe M, Mizushima T, Miura N, Okuda S, Motohashi H, Lee JA, Sakimura K, Ohe T, Noda NN, Waguri S, *Eskelinen EL, *Komatsu M. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. *Nat Commun.* 12:16 (2021).

計画班代表 野田展生 (研究分担者 福田善之)

1. Alam JM, Maruyama T, Noshiro D, Kakuta C, Kotani T, Nakatogawa H, *Noda NN. Complete set of the Atg8-E1-E2-E3 conjugation machinery forms an interaction web that mediates membrane shaping. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 84:156-169 (2024).
2. Maruyama, T., Alam, J. M., Fukuda, T., Kageyama, S., Kirisako, H., Ishii, Y., Shimada, I., Ohsumi, Y., Komatsu, M., Kanki, T., Nakatogawa, H. and *Noda, N. N. Membrane perturbation by lipidated Atg8 underlies autophagosome biogenesis. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 28:583-593 (2021).
3. Matoba, K., Kotani, T., Tsutsumi, A., Tsuji, T., Mori, T., Noshiro, D., Sugita, Y., Nomura, N., Iwata, S., Ohsumi, Y., Fujimoto, T., Nakatogawa, H., Kikkawa, M. and *Noda, N. N. Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27, 1185-1193 (2020).
4. Yamasaki, A., Alam, J. M., Noshiro, D., Hirata, E., Fujioka, Y., Suzuki, K., Ohsumi, Y. and *Noda, N. N. Liquidity is a critical determinant for selective autophagy of protein condensates. *Mol. Cell* 77, 1163-1175 (2020).
5. Fujioka, Y., Alam, J. M., Noshiro, D., Mouri, K., Ando, T., Okada, Y., May, A. I., Knorr, R. L., Suzuki, K., Ohsumi, Y. and *Noda, N. N. Phase separation organizes the site of autophagosome formation. *Nature* 578, 301-305 (2020).

計画班代表 中戸川 仁 (研究分担者 大隅良典)

1. Kotani T, Sakai Y, Kirisako H, Kakuta C, Kakuta S, Ohsumi Y, *Nakatogawa H. A mechanism that ensures non-selective cytoplasm degradation by autophagy. *Nat. Commun.* 14: 5815 (2023).
2. Mochida K, Otani T, Katsumata Y, Kirisako H, Kakuta C, Kotani T, *Nakatogawa H. Atg39 links and deforms the outer and inner nuclear membranes in selective autophagy of the nucleus. *J. Cell Biol.* 221 (2): e202103178 (2022).
3. Makino S, Kawamata T, Iwasaki S, *Ohsumi Y. Selectivity of mRNA degradation by autophagy in yeast. *Nat Commun.* 12: 2316 (2021).
4. Mochida K, Yamasaki A (these authors contributed equally to this work), Matoba K, Kirisako H, *Noda. NN, *Nakatogawa H. Super-assembly of ER-phagy receptor Atg40 induces local ER remodeling at contacts with forming autophagosomal membranes. *Nat Commun.* 11:3306 (2020).
5. May AI, Prescott M, *Ohsumi Y. Autophagy facilitates adaptation of budding yeast to respiratory growth by recycling serine for one-carbon metabolism. *Nat Commun.* 11:5052 (2020).

計画班代表 阪井康能 (研究分担者 奥 公秀)

1. *Sakai Y, Oku M. ATG and ESCRT control multiple modes of microautophagy. *FEBS Lett.* 598: 48-58 (2024).
2. Ohsawa S, Oku M, Yurimoto H, *Sakai Y. Regulation of peroxisome homeostasis by post-translational modification in the methylotrophic yeast *Komagataella phaffii*. *Front. Cell Dev. Biol.* 10: 887806 (2022).
3. Shiraishi K, *Sakai Y. Autophagy as a survival strategy for eukaryotic microbes living in the phyllosphere. *Front. Plant Sci.* 13: 867486 (2022).
4. Ohsawa S, Inoue K, Isoda T, Oku M, Yurimoto H, *Sakai Y. Methanol sensor Wsc1 and MAP kinase suppress degradation of methanol-induced peroxisomes in methylotrophic yeast. *J. Cell Sci.* 134:jcs.254714 (2021).
5. Pang Y, Yamamoto H, Sakamoto H, Oku M, Mutungi JK, Sahani MH, Kurikawa Y, Kita K, Noda NN, Sakai Y, *Jia H, *Mizushima N. Evolution from covalent conjugation to non-covalent interaction in the ubiquitin-like ATG12 system. *Nat Struct Mol Biol.* 26: 289-296 (2019).

計画班代表 株田智弘

1. Fujiwara Y, Oroku K, Zhou Y, Takahashi M, Katayama T, Wada K, Tsutsumi N, Sato T, *Kabuta T. Expression of RNautophagy/DNautophagy-related genes is regulated under control of an innate immune receptor. *RNA Biol* 21:1-9 (2024)
2. Contu VR, Sakai R, Fujiwara Y, Kabuta C, Wada K, *Kabuta T. Nucleic acid uptake occurs independent of lysosomal acidification but dependent on ATP consumption during RNautophagy/DNautophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 12;644:105-111 (2023)
3. Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, *Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochem Int* 152:105243 (2022)

4. Takahashi M, Seki M, Nashimoto M, *Kabuta T. Perturbing the normal level of SIDT1 suppresses the naked ASO effect. *J Nucleic Acids* 2021:2458470 (2021)
5. Hase K, Contu VR, Kabuta C, Sakai R, Takahashi M, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi SI, Fujiwara Y, Wada K, *Kabuta T. Cytosolic domain of SIDT2 carries an arginine-rich motif that binds to RNA/DNA and is important for the direct transport of nucleic acids into lysosomes. *Autophagy* 16(11):1974-1988 (2020)

計画班代表 佐藤健 (研究分担者 佐藤裕公)

1. Kawasaki I, Sugiura K, Sasaki T, Matsuda N, *Sato M, *Sato K. MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun.* 15(1):792. (2024)
2. *Satouh Y, Tatebe T, Tanida I, Yamaguchi J, Uchiyama Y, *Sato K. Endosomal-lysosomal organellar assembly (ELYSA) structures coordinate lysosomal degradation systems through mammalian oocyte-to-embryo transition. *BiorRxiv*, doi.org/10.1101/2023.12.29.573616
3. Maejima I, Hara T, Tsukamoto S, Koizumi H, Kawauchi T, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Isobe I, Emoto K, Kosako H, *Sato K. RAB35 is required for murine hippocampal development and functions by regulating neuronal cell distribution. *Commun Biol.* 6(1):440. (2024)
4. *Satouh Y, *Sato K. Reorganization, specialization, and degradation of oocyte maternal components for early development. *Reprod Med Biol.* 22(1):e12505. (2023)
5. Morita A, Satouh Y, Kosako H, Kobayashi H, Iwase A, *Sato K. Clathrin-mediated endocytosis is essential for the selective degradation of maternal membrane proteins and preimplantation development. *Development* 148(14):dev199461. (2021).

計画班代表 神吉智丈 (研究分担者 松田憲之、佐藤美由紀)

1. *Yamashita SI, Sugiura Y, Matsuoka Y, Maeda R, Inoue K, Furukawa K, Fukuda T, Chan DC, *Kanki T. Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis by downregulating mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death Differ.* In press (2024)
2. Fukuda T, Furukawa K, Maruyama T, Yamashita SI, Noshiro D, Song C, Ogasawara Y, Okuyama K, Alam JM, Hayatsu M, Saigusa T, Inoue K, Ikeda K, Takai A, Chen L, Lahiri V, Okada Y, Shibata S, Murata K, Klionsky DJ, *Noda NN, *Kanki T. The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy. *Mol Cell.*, 83(12):2045-2058 (2024).
3. *Yamano, K., Sawada, M., Kikuchi, R., Nagataki, K., Kojima, W., Endo, R., Kinefuchi, H., Sugihara, A., Fujino, T., Watanabe, A., Tanaka, K., Hayashi, G., Murakami, H., and Matsuda, N. Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation. *EMBO J.*, 43(5):754-779 (2024).
4. Sasaki T, Kushida Y, Norizuki T, Kosako H, *Sato K, *Sato M. ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. *Nat Commun.* 15(1):1460 (2024).
5. *Yamano, K., Kikuchi, R., Kojima, W., Hayashida, R., Koyano, F., Kawawaki, J., Shoda, T., Demizu, Y., Naito, M., Tanaka, K., and *Matsuda, N. Critical Role of Mitochondrial Ubiquitination and the OPTN-ATG9A Axis in Mitophagy. *J. Cell Biol.*, 219(9): e201912144 (2020)

計画班代表 吉本光希 (研究分担者 海老根一生)

1. Shinozaki D., Takayama E., Kawakami N., *Yoshimoto K. Autophagy maintains endosperm quality during seed storage to preserve germination ability in Arabidopsis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 121: e2321612121 (2024).
2. Yoshitake Y., Shinozaki D., *Yoshimoto K. Autophagy triggered by iron mediated ER stress is an important stress response to the early phase of Pi starvation in plants. *Plant J.* 110: 1370-1381 (2022).
3. Shinozaki D, Tanoi K, *Yoshimoto K. Optimal distribution of iron to sink organs via autophagy is important for tolerance to excess zinc in Arabidopsis. *Plant Cell Physiol.* 62: 515-527 (2021).
4. *Robert G, Yagyu M, Koizumi T, Naya L, Masclaux-Daubresse C, *Yoshimoto K. Ammonium stress increases microautophagic activity while impairing macroautophagic flux in Arabidopsis roots. *Plant J.* 105:1083-1097 (2021).
5. Shinozaki D, Merkulova A. E, Naya L, Horie T, Kanno Y, Seo M, Ohsumi Y, Masclaux-Daubresse C, *Yoshimoto K. Autophagy increases zinc bioavailability to avoid light-mediated reactive oxygen species production under zinc deficiency. *Plant Physiol.* 182:1284-296 (2020).

公募代表 石田宏幸

1. *Ishida H, Okashita Y., Ishida H, Hayashi M, Izumi M, Makino A, Bhuiyan NH, van Wijk KJ. GFS9 affects piecemeal autophagy of plastids in young seedlings of *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.*, 62: 1372-1386 (2021).

公募代表 向井康治朗

1. *Kuchitsu, Y., *Mukai, K., Uematsu, R., Takaada, Y., Shinojima, A., Shindo, R., Shoji, T., Hamano, S., Ogawa, E., Sato, R., Miyake, K., Kato, A., Kawaguchi, Y., Nishitani-Isa, M., Izawa, K., Nishikomori, R., Yasumi, T., Suzuki, T., Dohmae, N., Uemura, T., Barber, G. N., Arai, H., *Waguri, S., and *Taguchi, T. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes. *Nat Cell Biol* 25, 453-466. (2023) (#co-first author)

公募代表 魏范研

1. Ogawa, A., Nagiri, C., Shihoya, W., Inoue, A., Kawakami, K., Hiratsuka, S., Aoki, J., Ito, Y., Suzuki, T., Suzuki, T., Inoue, T., Nureki, O., Tanihara, H., Tomizawa, K., *Wei, F.Y. *N⁶-methyladenosine (m⁶A) is an endogenous A3 adenosine receptor ligand. **Mol Cell.** 81., 659-674, (2021)*
2. Nagayoshi, Y., Chujo, T., Hirata, S., Nakatsuka, H., Chen, C.-W., Takakura, M., Miyauchi, K., Ikeuchi, Y., Carlyle, B. C., Kitchen, R. R., Suzuki, T., Katsuoka, F., Yamamoto, M., Goto, Y., Tanaka, M., Natsume, K., Nairn, A. C., Suzuki, T., *Tomizawa, K., *Wei, F.Y. Loss of Ftsj1 perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability. **Sci. Adv.** 7, eabf3072, (2021)

公募代表 鈴木邦律

1. Watanabe Y, Iwasaki Y, Sasaki K, *Suzuki K. Atg15 is a vacuolar phospholipase that disintegrates organelle membranes. **Cell Rep.** 42, 113567 (2023).

公募代表 荒川聡子、清水重臣

1. Yamaguchi H, Honda S, Torii S, Shimizu K, Katoh K, Miyake K, Miyake N, Fujikake N, Sakurai H.T., *Arakawa S., *Shimizu S. Wipi3 is essential for alternative autophagy and its loss causes neurodegeneration. **Nat. Commun.** 11:5311 (2020)

公募代表 藤田宏明

1. Kuno S, Fujita H., Tanaka Y, Ogra Y, *Iwai K. Iron-induced NCOA4 condensation regulates ferritin fate and iron homeostasis. **EMBO Rep.** 23: e54278 (2022)

公募代表 和田洋

1. Kawamura N, Takaoka K, Hamada H, Hadjantonakis AK, Sun-Wada GH, *Wada Y. Rab7-mediated endocytosis establishes patterning of Wnt activity through inactivation of Dkk antagonism. **Cell Rep.** 31:107733 (2020).

公募代表 野田健司

1. Zeng Q, *Araki Y., *Noda T. Pib2 is a cysteine sensor involved in TORC1 activation in *Saccharomyces cerevisiae* **Cell Rep.** 43, 1, 113599 (2024)

公募代表 濱崎万穂

1. Teranishi H, Tabata K, Saeki M, Umemoto T, Hatta T, Otomo T, Yamamoto K, Natsume T, Yoshimori T, *Hamasaki M. Identification of CUL4A-DDB1-WDFY1 as an E3 ubiquitin ligase complex involved in initiation of lysophagy. **Cell Rep.** 40(11):11349 (2022).

公募代表 辻琢磨

1. Orii M#, Tsuiji T#, (equal contribution), Ogasawara Y, *Fujimoto T. Transmembrane phospholipid translocation mediated by Atg9 is involved in autophagosome formation. **J Cell Biol.** 220:e202009194 (2021).

公募代表 笹澤有紀子

2. Sasazawa Y., Souma S, Furuya N, Miura Y, Kazuno S, Kakuta S, Suzuki A, Hashimoto R, Hirawake-Mogi H, Date Y, Imoto M, Ueno T, Kataura T, Korolchuk V.I., Tsunemi T, *Hattori N., *Saiki S. Oxidative stress-induced phosphorylation of JIP4 regulates lysosomal positioning in coordination with TRPML1 and ALG2. **EMBO J.** 41:e111476 (2022)

公募代表 中村 咲耶

1. Nakamura S., Hagihara S, Otomo K, Ishida H, Hidema J, Nemoto T, *Izumi M. Autophagy contributes to the quality control of leaf mitochondria. **Plant Cell Physiol.**, 62: 229-247 (2021)

公募代表 本田郁子

1. Sakai Y, Takahashi S, Koyama-Honda I., Saito C, *Mizushima N. Experimental determination and mathematical modeling of standard shapes of forming autophagosomes. **Nat Commun.** 15:91 (2024)

公募代表 林裕輝

1. Hayashi Y., Takatori S, Warsame WY, Tomita T, Fujisawa T, *Ichijo H. TOLLIP acts as a cargo adaptor to promote lysosomal degradation of aberrant ER membrane proteins. **EMBO J.** 42:e114272 (2023).

公募代表 桑原知樹

1. Eguchi T, Sakurai M, Wang Y, Saito C, Yoshii G, Wileman T, Mizushima N, *Kuwahara T., *Iwatsubo T. The V-ATPase-ATG16L1 axis recruits LRRK2 to facilitate the lysosomal stress response. **J Cell Biol.** 223: e202302067 (2024).

公募代表 堀江朋子

1. Kagohashi Y, Sasaki M, May AI, *Kawamata T., *Ohsumi Y. The mechanism of Atg15-mediated membrane disruption in autophagy. **J Cell Biol.** 222(12):e202306120 (2023).

主な受賞

計画班代表 阪井康能 2022 年度 日本農芸化学会賞

計画班代表 野田展生 2021 年度 井上学術賞

計画班代表 佐藤健 2019 年度 木原記念財団学術賞

領域代表 小松雅明 2019-2022 年度 クラリベイト・アナリティクス Highly Cited Researchers

ホームページ等

領域ホームページ : https://proteolysis.jp/multimode_autophagy/

オートファジーフォーラム : https://proteolysis.jp/a_forum/