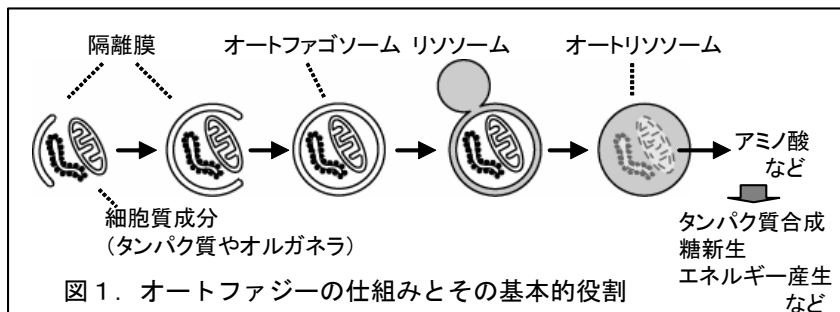


最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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	東京大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	水島 昇

**【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る(図1)。細胞質の一部がオートファゴソーム



ムによって取り囲まれ、次にそれがリソソームと融合することによって内容物が分解される。この系によって細胞内のタンパク質やオルガネラが分解され、生じた分解産物はさまざまな用途に利用される。すなわち、オートファジーは細胞内リサイクルシステムであると言える。オートファジー研究は飛躍的に成長しているものの、未解決な重要課題が多く残されている。オートファジーは栄養飢餓時に全身で顕著に活性化されるが、その基本メカニズムが明らかになっていない。また、オートファジーの生理学的役割は、特定の組織や臓器についてのみ解析されてきており、全身網羅的な知見が欠落している。オートファジーが分子レベルで扱えるようになったこの10年間に大きな展開があったが、オートファジーを真に理解するためのこれらの課題については、まだ十分な研究がなされていないと言える。そこで、本研究課題では、哺乳類を対象として(1)オートファジーの制御機構の解明と、(2)新しいモデルを利用した生理学的意義の解明の2点を目的とする。

(1)の制御機構については、これまでは細胞レベルでの飢餓・ストレス応答などの研究が主体であったが、本研究では生体内における制御機構まで対象を拡大する。さらに、これまで解析してきた哺乳類オートファジー因子をもとに、細胞内でのオートファジー始動に関する信号伝達経路、選択的基質認識機構、オートファゴソーム形成・成熟機構について解析する。これによって、細胞生物学から個体生物学を俯瞰したオートファジー制御機構の主要経路を特定する。

(2)の生理学的意義については、細胞内リサイクルが盛んな場所に焦点を当てた研究と、ノンバイアスに全身を調べる研究を展開する。後者を遂行するためには、全身のモザイク状欠損マウスなどの新規の材料を用いる。

以上の包括的アプローチによって、特定の研究分野にとらわれない分野横断型研究を推進し、「オートファジー」に基づいた生物学・基礎医学の多くの融合的新概念を創出することを目指す。

### 【総合評価】

○	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

### 【所見】

#### ① 総合所見

計画に沿って研究は極めて順調に進展した。またその過程で、オートファゴソームとリソソームの融合機序の解明という画期的な成果も得られた。またそれらの成果が Cell, Gene Dev, Nat. Genetics という一流のジャーナルを初めとする 58 件で発表されるなど、当初の目的以上の成果が出された。また様々な疾病におけるオートファジーの異常を見出しており、将来、疾病の治療薬の開発にオートファジー関連の具体的なターゲットを特定できるようになれば一層社会貢献に役立つことが期待される。NEXT プログラムの中でも特に優れた成果を得た研究課題として高く評価できよう。

#### ② 目的の達成状況

・所期の目的が

( 全て達成された ・  一部達成された ・  達成されなかった)

研究は計画どおり順調に進展した。またいくつかの重要な発見もなされた。特に大きな発見として、1. これまで不明であったオートファゴソームとリソソームの融合機序について、Stx17 という SNARE 分子の 1 種が SNAP-29, VAMP8 と結合しオートファゴソームに局在化することで行なわれることを解明した。この結果は Cell 誌 (2012) に掲載された。2. オートファジーの腫瘍抑制効果の発見 (Gene Dev 2011) やヒト神経変性疾患 SENDA で WDR45/WIP14 の変異を同定し (Nat Genetics 2013)、オートファジーの疾患への関与を明らかにした点が特筆される。

また、水晶体特異的 Atg5 ノックアウトマウスを用いた研究を通じて、水晶体内で大規模に起こる小器官分解はオートファジーに依存しないことを発見した。これはオートファジーに依存しない水晶体内小器官分解系の存在を示唆し、新分野創成につながる大変興味深いものである。従来型とどのように異なるのか、その機序解明が待たれる。

**③ 研究の成果**

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

2012年のCell誌に発表したオートファゴソームとリソソームの膜融合装置の同定は高く評価される。これらのオートファジーの分子機構の解明だけでなく、オートファジーの異常で腫瘍が形成されたり、ヒト神経変性疾患 SENDA でオートファジーに関与する因子の WDR45/WIP14 に変異が生じていることを発見し、オートファジーの疾患発生への関係を明らかにした。更に、水晶体の品質管理にオートファジーが重要であることを見つけた。これらのことはオートファジーの異常が様々な疾患の発生に関わっており、オートファジーをターゲットに薬剤の開発が可能であることを示唆し、当初の目的を越えた重要な成果である。

**④ 研究成果の効果**

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

オートファジーは様々な生理機能や病態に関与する生命の基本的な機能である。よってこの制御システムを解明することは多くの生理機能や病態を解明するのに必須であり、様々な分野への波及効果は大きい。また、高齢化社会を迎え、がん、感染症、神経変性疾患や炎症など多くの病気が益々多くなることが予想される。オートファジーの機序解明が病気の治療薬開発につながる可能性は高い。

**⑤ 研究実施マネジメントの状況**

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究室の体制や共同研究体制など、適切に構築されている。また研究代表者は平成24年1月に東京大学医学系研究科へ移動したが、研究室の移行はスムーズに行われ引き続き研究が継続できる体制にあることより問題ないと思われる。Cell, Gene Dev, や Nat Genetics などの一流誌を含む58件の論文発表を行い、非常に活発に研究成果の発表を行っている。