

課題番号: **LS043**
助成額: 157百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日～平成25
年6月27日(補助事業廃止)

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

水島 昇 東京大学大学院医学系研究科 教授
Noboru Mizushima



専門分野

分子細胞生物学

キーワード

タンパク質分解／細胞疫化学／細胞内タンパク質分解／
発生医学／オートファジー／代謝生理学

WEBページ

<http://www.cellcycle.m.u-tokyo.ac.jp/>

研究背景

私たちの体の構成成分は、合成される一方で常に分解されている。このようなリサイクルによって、生体や細胞は新鮮で健康な状態を保ち、内外のさまざまな変化に柔軟に対応している。オートファジーは細胞内大規模分解システムの1つであり、細胞内リサイクルに重要であると考えられている。

研究目的

オートファジーの研究を通じて、細胞内の自己タンパク質や小器官を分解することの生物学的な意義を明らかにし、さらにオートファジーを制御している分子群の役割を明らかにすることを目指す。オートファジーという視点に基づいた分野横断型研究を推進することで、融合の新概念が創出されることが期待される。

実績

代表論文: Cell, 151, 1256-1269, (2012)

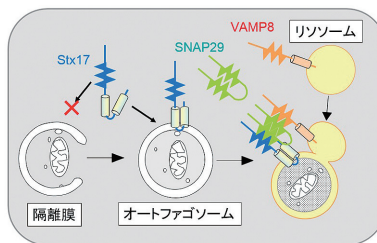
受賞: 武田医学賞 (2011)

新聞: 毎日新聞 朝刊「不要たんぱく質の分解 仕組み解明」(2012年12月18日)、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年4月29日)

研究成果

オートファジーの分子機構の解明

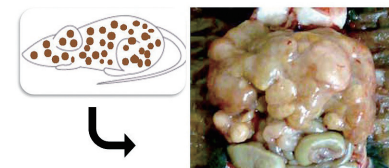
リソソームとの融合に必要なオートファゴソーム上のSNAREの発見をはじめとし、生体内でのオートファジーの制御機構、オートファゴソーム形成機構、選択的基質認識機構において重要な知見が得られた。



リソソームとの融合に必要なオートファゴソームSNARE分子シンタキシン17を発見した。

オートファジーの意義の解明

マウスモデルを用いてオートファジーの腫瘍抑制効果などを明らかにし、さらに実際のヒト神経変性疾患でオートファジー遺伝子異常を同定しオートファジー機能が低下していることを見いだした。細胞生物学からヒト疾患までの多分野における新しい展開であり、これらの広範な領域への波及効果が期待される。



全身モザイク状Atg5欠損マウスで肝腫瘍が多発することから、オートファジーが肝臓での腫瘍自然発生を抑制していることがわかる。

2030年の 応用展開

適切なオートファジー活性化剤が得られれば、細胞内浄化作用を亢進させることによって神経変性疾患の発症や加齢性変化を抑制しうる可能性がある。また、オートファジーの活性

(または依存性)が高い腫瘍が見つければ、オートファジー阻害剤がその良い治療法となり得る。