

オートファジーの膜動態： 分子機構と疾患との関わり

よしもり たもつ
吉森 保

大阪大学 生命機能研究科 細胞内膜動態研究室 教授

Web page: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/yoshimori/>

研究概要

オートファジーの実体は極めて特異な細胞内膜動態であり、オルガネラであるオートファゴソームがその都度形成されるなど他の膜動態にはない特徴を持っており分子機構もユニークである。本研究課題では、まだ謎の多いオートファジーの膜動態の理解を進めるため次の計画を実施する。1) オートファジーを担う膜構造オートファゴソームが小胞体とミトコンドリアの接触部位で形成されることを見出したので、この異なるオルガネラ間協働による膜創生の全容解明を目指す。またオートファジーのもうひとつの重要な過程であるオートファゴソーム・リソソーム融合における膜動態を駆動する分子メカニズムの解析を行う。2) 病原体、損傷ミトコンドリア、易凝集性タンパク質などを選択的に排除するオートファジーが、疾患との関連で注目されている。標的認識など、この選択的オートファジーの膜動態の分子機構を明らかにする。3) がん細胞のサバイバルと感染症を中心にオートファジーの膜動態と病態との関わりを解明を推進する。4) 既に開発済みのアッセイ系を駆使しオートファジーの膜動態を制御する低分子化合物の探索と解析を行い、分子機構の解明に役立てると同時に日本発の創薬を視野に入れた薬剤開発を目指す。

代表論文

1. Hasegawa J, Iwamoto R, Otomo T, Nezu A, Hamasaki M, Yoshimori T. Autophagosome-Lysosome Fusion in Neurons Requires INPP5E, A Protein Associated with Joubert Syndrome. *EMBO J*. (2016) in press.
2. Hamasaki M, Furuta N, Matsuda A, Nezu A, Yamamoto A, Fujita N, Oomori H, Noda T, Haraguchi T, Hiraoka Y, Amano A*, Yoshimori T*. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature*. 495, 389-93. (2013)
3. Maejima I, Takahashi A, Omori H, Kimura T, Takabatake Y, Saitoh T, Yamamoto A, Hamasaki M, Noda T, Isaka Y, Yoshimori T*. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J*. 32, 2336-47. (2013)

キーワード

膜動態
オルガネラ
オートファゴソーム
小胞体
ミトコンドリア

病原体
がん
感染症
薬剤開発
リン脂質