

## オートファジーの生理・病態生理学的意義とその分子基盤

みずしま のぼる  
水島 昇

東京大学 医学系研究科 分子生物学分野 教授

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

### 研究概要

これまでの主にマウスを用いたオートファジーの生理的意義の研究と ATG ホモログを手がかりにした細胞生物学的研究によってオートファジー研究の基盤の整備は進んできた。今後は、これらをもとにしてオートファジーの新しいフェーズの研究へと展開する必要がある。分子基盤については、オートファゴソーム形成部位の特徴付けとともに、多くは未知であるオートファゴソームの成熟過程とリソソームとの融合機構を集中的に解析する。オートファジーの意義については、未だ個体内での機能が不明である ATG 因子群のノックアウトマウス・ゼブラフィッシュの解析を継続するとともに、近年いっそう役割が明確になってきたオートファジーまたは ATG 因子群の関与の病態生理的意義を SENDA/BPAN 病を中心としたヒト疾患の動物モデルを利用して具体的に明らかにする。一方、現在のオートファジー研究においては、オートファジーフラックスの定量的解析手段が非常に限られていることが大きな問題である。そこで、より簡便かつ正確に、かつ個体内でも使用できるフラックス測定方法を開発する。この方法を用いて、各種ライブラリーをスクリーニングしてオートファジー活性制御化合物を探索する。また、水晶体をモデルとして、従来型のマクロオートファジーに依存しない新しいタイプのオートファジーの解析を進め、この領域のいっそうの拡大を目指す。

### 代表論文

1. Kaizuka, T., Mizushima, N. Atg13 is essential for autophagy and cardiac development in mice. *Mol. Cell. Biol.* 36: 585-595 (2015).
2. Suzuki, H., Kaizuka, T., \*Mizushima, N., \*Noda, N.N. Structure of the Atg101-Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in autophagy initiation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 22: 572-580 (2015).
3. Itakura E, Kishi-Itakura C, Mizushima N. The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes. *Cell* 151: 1256-1269 (2012)

### キーワード

amino acid  
autophagosome  
flux probe  
lens  
lysosome

mouse model  
neurodegeneration  
SNARE  
SENDA  
zebrafish