



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

これまで私たちのグループは、オートファジーの基本分子基盤の解明とともに、オートファジーが飢餓適応、細胞内浄化、初期胚発生、神経変性疾患・がん抑制などの広範な生命現象に関与していることを明らかにしてきた。しかし、これらの基本フレームが理解された現在でも、残された課題や新たに見つかった課題が多く存在する。

例えば、オートファゴソーム形成部位やオートファゴソームとリソソームの融合機構については未解明の課題が多い。また、個体レベルでのオートファジーの生理機能の理解もまだ進展途中である一方で、既知の型のオートファジーに依存しない新規のリソソーム分解系も見つかってきている。ヒト疾患との関わりについては、炎症性腸疾患や神経変性疾患でオートファジー遺伝子との関連が示され始めたに過ぎず、分子機構との関連が明確になっていない。

そこで、本研究課題では、特にオートファゴソーム形成と、オートファゴソームとリソソームとの融合過程の細胞生物学的解析、およびこれらの分子基盤に基づいたオートファジーおよびリソソーム関連新規分解系のマウス個体での機能解析を行い、ヒト疾患の病態形成におけるオートファジーの役割の理解へとつなげることを目指す。

代表論文

1. Saitsu, H., Nishimura, T., Muramatsu, K., Kodera, H., Kumada, S., Sugai, K., Kasai-Yoshida, E., Sawaura, N., Nishida, H., Hoshino, A., Ryujin, F., Yoshioka, S., Nishiyama, K., Kondo, Y., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Arakawa, H., Kato, M., Mizushima, N., Matsumoto, N. De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 (WIPI4) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat. Genet.* 45: 445-449 (2013).
2. 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)
3. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, Eishi Y, Hino O, Tanaka K, Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev* 25:795-800 (2011)

キーワード

amino acid
autophagosome formation
ferritin
iron
lens

lysosome
metabolism
mouse model
neurodegeneration
SNARE