

# 第33回 高峰カンファレンス プログラム

平成29年3月13日(月)  
如水会館

日時：平成29年3月13日(月)

13時00分～16時30分

会場：如水会館 2階 スターホール

# 第33回 高峰カンファレンス プログラム

■ 総合テーマ：

## 「オートファジー：基礎生物学から疾患の理解へ」

● ご挨拶

● 記念講演 (13:00～13:45)

座長： 京都大学名誉教授 中西 重忠 先生

演者： 東京大学大学院 医学系研究科 分子生物学分野 教授 水島 昇 先生

### 「オートファジーの分子機構と生理的意義：酵母からヒトへ」

(質疑)

コーヒー・ブレイク (15分)

● シンポジウム (14:00～16:00)

座長： 東京大学大学院 医学系研究科 分子生物学分野 教授 水島 昇 先生

演者1： 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 遺伝子制御講座  
分子生物学 教授 小松 雅明 先生

### 「オートファジーの異常と肝腫瘍 ：オートファジー欠損マウスからわかったこと」

(質疑)

演者2： 公益財団法人 東京都医学総合研究所 ユビキチンプロジェクト  
プロジェクトリーダー 松田 憲之 先生

### 「ミトコンドリアのオートファジーとパーキンソン病 － 解ってきたこと・解らないこと－」

(質疑)

演者3： 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所  
疾病研究第四部 室長 株田 智弘 先生

### 「核酸を分解する非小胞輸送型オートファジー － その発見と解明への挑戦－」

(質疑)

● 謝辞

みずしま のぼる

# 水島 昇



## 現職

東京大学大学院 医学系研究科 分子生物学分野 教授

## 学歴

昭和60年 3月 武蔵高等学校 卒業

平成 3年 3月 東京医科歯科大学 医学部 卒業

平成 8年 3月 東京医科歯科大学大学院 医学研究科修了 博士（医学）

## 職歴

平成 9年 6月 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 ポスドク・助手

平成16年 4月 財団法人 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 室長

平成18年 9月 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 細胞生理学分野 教授

平成24年10月 東京大学大学院 医学系研究科 分子生物学分野 教授（現在に至る）

## 受賞歴

平成13年10月 平成13年度 日本生化学会奨励賞

平成17年12月 第3回 日本分子生物学会三菱化学奨励賞

平成18年 4月 平成18年度 文部科学大臣表彰若手科学者賞

平成19年 7月 FEBS Letters Young Scientist Award

平成20年 3月 第4回 日本学術振興会賞

平成20年 7月 第22回 塚原仲晃記念賞

平成21年 2月 井上學術賞

平成22年10月 第5回 日本生化学会柿内三郎記念賞

平成23年11月 武田医学賞

平成25年 9月 トムソン・ロイター引用栄誉賞

平成26年 4月 読売テクノフォーラム・ゴールドメダル賞

平成26年 9月 第4回 永瀬特別賞

平成27年 5月 第1回 抗加齢医学会学会賞

平成28年 3月 上原賞

平成28年11月 持田記念学術賞

## 学会

日本生化学会（会長）、日本分子生物学会（理事）、日本細胞生物学会（理事）

## 雑誌編集

Molecular Cell (Editorial Board)

eLife (Board Reviewing Editor)

Autophagy (Associate Editor)

Cell Structure and Function (Associate Editor)

# オートファジーの分子機構と生理的意義：酵母からヒトへ

東京大学大学院 医学系研究科 分子生物学分野 教授

## 水島 昇

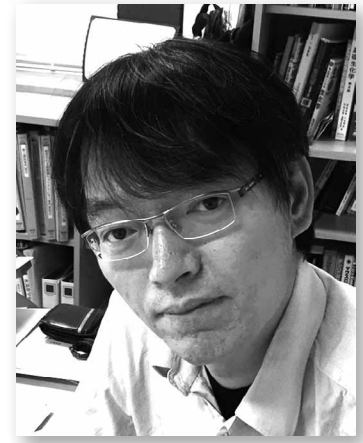
オートファジーは真核細胞に普遍的な細胞内分解システムである。オートファジーでは、細胞質の一部がオートファゴソームに取り囲まれた後にリソソームへと輸送され、そこで生じた分解産物は再び細胞質に戻されリサイクルされる。酵母を用いた遺伝学的研究をブレークスルーとして、オートファジーの分子機構と生理的機能の研究はこの約20年間でめざましい発展を遂げた。そして、ついに2016年、大隅良典博士にノーベル生理学・医学賞が授与されるに至った。

私は1997年に大隅研で酵母オートファジーの研究を開始し、ユビキチン類似タンパク質 Atg12がAtg5と共有結合すること、そしてこの結合体がオートファジーに必須であることを見いだした。このATG結合系を含めて、ほとんどのオートファジー因子は真核生物で高度に保存されている。そこで、哺乳類でオートファジー関連遺伝子を同定することで、オートファゴソーム形成の分子基盤を構築した。また、オートファゴソームとリソソームとの融合機構などのオートファジーの後期ステップの解析を行い、酵母には存在しないメカニズムも発見した。

一方で、マウス遺伝学を駆使して、オートファジーの生理的役割を解明してきた。まず、全身のオートファゴソームが蛍光標識されるマウスを作製し、マウス個体でのオートファジー進行状況を把握した。最近では、オートファジー分解活性を検出できる新規プローブの開発も行った。さらに、逆遺伝学的手法を用いることでオートファジーには大きく二つの役割があることを明らかにした。一つは、アミノ酸などの分解産物を調達するための栄養素のリサイクルで、この機能は飢餓時のアミノ酸プールの維持、初期胚発生、内因性抗原提示などにおいて重要である。その制御にはインスリンとアミノ酸が非常に重要である。二つ目の機能は細胞内の品質管理や浄化を目的としたもので、変性タンパク質や不良オルガネラの除去、細胞内侵入病原菌の除去などを行うものである。後者の機能は寿命の長い細胞で特に重要であり、神経細胞変性抑制や腫瘍抑制のような長期的作用をもつことが明らかになっている。さらに家族性パーキンソン病や鉄沈着を特徴とするヒト神経変性疾患 SENDA/BPANにおいてオートファジー関連因子の変異が発見され、ヒト疾患との関係も注目されるようになった。今後オートファジーを標的とした創薬も期待される。

講演では、これらのオートファジーの分子機構と生理的意義の概略とともに、現在のオートファジー研究に残された課題についても議論したい。

こまつ まさあき  
**小松 雅明**



**現職**

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 遺伝子制御講座 分子生物学 教授

**学歴・職歴**

- 1995年 明治大学 農学部農芸化学科 卒業
- 1997年 筑波大学大学院 修士課程修了
- 2001年 順天堂大学大学院 医科学研究科 博士課程(木南英紀教授)修了 医学博士
- 2001年 順天堂大学 医学部老研センター ポストドクトラルフェロー
- 2002年 東京都臨床医学総合研究所 分子腫瘍学部門 常勤流動研究員(田中啓二部長)
- 2004年 順天堂大学 医学部 生化学第一講座 助手
- 2006年より2010年 科学技術振興機構 さきがけ「代謝と機能制御」研究員兼任
- 2006年 順天堂大学 医学部 生化学第一講座 講師
- 2007年 順天堂大学 医学部 生化学第一講座 准教授
- 2008年 東京都臨床医学総合研究所 副参事研究員
- 2010年 東京都臨床医学総合研究所 蛋白質分解プロジェクト・プロジェクトリーダー
- 2014年 新潟大学 医歯学系 分子遺伝学 教授 (現在に至る)

**受賞歴**

- 2006年 第1回 FAOBMB (Federation of National Societies of Biochemistry and Molecular Biology in the Asian and Oceanian Region) Young Scientist Award
- 2006年 平成18年度 日本生化学会奨励賞「オートファジーの病態生理学的研究」
- 2009年 第7回 日本分子生物学会三菱化学奨励賞「健康と病態における選択的オートファジーの先駆的研究」
- 2010年 平成22年度 文部科学大臣若手科学者賞「オートファジーの破綻による病態発症機序の研究」
- 2010年 東京都固有職員表彰「選択的オートファジーの病態生理学的研究」
- 2014年 トムソンロイター HIGHLY CITED RESERCHERS
- 2015年 トムソンロイター HIGHLY CITED RESERCHERS



# オートファジーの異常と肝腫瘍 : オートファジー欠損マウスからわかったこと

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 遺伝子制御講座 分子生物学 教授

小松 雅明

オートファジーは細胞外環境に応答して出現した隔離膜が伸長して細胞質成分をランダムに取り囲んだ脂質二重膜構造体（オートファゴソーム）が形成される過程と、生じたオートファゴソームにリソソームが融合して内容物を消化する過程から構成されている。この分解系は、オートファゴソーム内に取り込まれた細胞内タンパク質をアミノ酸にまで分解することができる基本的に非選択的な大規模分解系であり、新しい膜形成と連動している巧妙かつ複雑な細胞内分解機構である。このシステムは、栄養飢餓により激しく誘導されることから、自己タンパク質の分解によるアミノ酸供給を介した究極の生存戦略と考えられる。一方、我々は高等動物においては栄養が豊富な状態においてもオートファジーは恒常的に起こっていること、この栄養条件にかかわらず起こる恒常的なオートファジーによるタンパク質やオルガネラの品質管理が、特に老廃物の除去が生存に必須と考えられる非分裂細胞において重要な役割を担うことを明らかにしてきた。また、非選択的分解経路と考えられてきたオートファジーに選択的なタンパク質識別機構があることも判明した。本講演では、高等動物におけるオートファジーの生理機能およびヒト疾患、特に肝細胞がんとの関連を紹介したい。

まつだ のりゆき  
**松田 憲之**



### 現職

公益財団法人 東京都医学総合研究所 ユビキチンプロジェクト  
プロジェクトリーダー

### 略歴

2001年 東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻 博士(理学)取得  
2001年 理化学研究所 和光本所 基礎科学特別研究員  
2002年 東京都臨床医学総合研究所 外部支援研究員  
2006年 日本学術振興会 特別研究員 (PD)  
2007年 理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター 上級研究員  
2008年 東京都医学総合研究所 研究員  
2013年 同 副参事研究員  
2014年より JSTさきがけ研究者 (兼任)  
2015年より 東京都医学総合研究所 ユビキチンプロジェクト プロジェクトリーダー (現在に至る)

### 受賞歴

2006年 World Parkinson Congress 2016 (Washington DC, USA, February 22-26)  
Junior Scholar Award  
2013年 東京都固有職員表彰「パーキンソン病の発症に関係するミトコンドリア品質管理機構の解明」

2001年以降、一貫してParkinなどのユビキチン連結酵素を対象に「疾患とユビキチンの関係」  
「細胞内蛋白質やオルガネラの品質管理におけるユビキチンの意義」について研究を行なっている。



# ミトコンドリアのオートファジーとパーキンソン病

## － 解ってきたこと・解らないこと －

公益財団法人 東京都医学総合研究所 ユビキチンプロジェクト プロジェクトリーダー

**松田 憲之**

パーキンソン病(PD)は中脳のドパミンニューロンが変性・脱落することを主因とする神経変性疾患であり、遺伝性と孤発性に大別できる(前者は「遺伝性パーキンソン症候群(遺伝性パーキンソニズム)」と表記するのが正しいが、解り易さを優先して本稿では「遺伝性パーキンソン病(遺伝性PD)」と記載する)。PDの発症原因については諸説あるが、孤発性PD患者においてミトコンドリア電子伝達系の活性が低下していることや、電子伝達系を障害する薬剤がヒトやモデル動物にPD様の症状を引き起こすことから、ミトコンドリアの機能障害が発症の一因であると推測される。しかしながら、ミトコンドリアとPDを結びつける分子の実体は永らく不明であった。

遺伝性PDと孤発性PDの病態は完全に一致するわけではないが、類似点も多いことから両者の病因には共通項があると考えられる。PINK1とParkinは劣性遺伝性PDの原因遺伝子産物であり、PINK1はプロテインキナーゼ、Parkinは基質にユビキチンを付加するユビキチン連結酵素(E3)である。ミトコンドリアの膜電位が低下すると(つまりミトコンドリア機能が異常になると)PINK1とParkinがそこに集積し、PINK1によって活性型E3に変換されたParkinがミトコンドリア膜上の基質をユビキチン化し、異常ミトコンドリアを分解に導く。筆者らは2014-2015年にミトコンドリアの膜電位が低下するとPINK1がユビキチンをリン酸化すること、この結果生じるリン酸化ユビキチンがParkinの活性化因子兼受容体であることを見出した。このように“ParkinがPINK1依存的に異常ミトコンドリアをユビキチン化する仕組み”はようやく全貌が明らかになりつつある。

Parkinによってユビキチンが付加されたミトコンドリアの運命については、少し議論がある。Youleらによる2008年の論文で鮮烈に報告されたように、ユビキチン化された異常ミトコンドリアはオートファジー(マイトファジー)を介して分解されるが、吉井・水島らによって2011年に報告されたように、この分解にはプロテアソームも強く関与している。一方で、Parkinがプロテアソームの認識しないK63-linkageポリユビキチン鎖を形成すること、プロテアソームでは分解できないミトコンドリアDNA(mtDNA)がParkin依存的に消失すること、Parkinが基質特異性を殆ど示さないことなどは、マイトファジーの生理的な重要性を示唆している。本発表では我々の実験データをもとに「パーキンソン病とマイトファジーの関係はどこまで解明されているのか」について解説したい。

かぶた ともひろ  
**株田 智弘**

**現職**

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所  
疾病研究第四部 室長

**学歴および研究歴**

1999年 3月 東京大学 農学部 卒業

2004年 3月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 博士課程修了 学位取得 博士（農学）

2004年 4月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 研究員

2004年 5月 国立精神・神経センター 神経研究所 研究員

2010年 3月 国立精神・神経センター 神経研究所 室長

2010年 4月 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 室長（機関名変更、現在に至る）



# 核酸を分解する非小胞輸送型オートファジー — その発見と解明への挑戦 —

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部 室長

**株田 智弘**

生体高分子の適切な合成・分解サイクルは生命の恒常性維持に必須であり、細胞内分解機構は様々な疾患の病態機序に関与する。パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症などの神経変性疾患においては、蛋白質あるいはRNAの代謝異常が病態に密接に関与することが近年わかってきている。私達は細胞内で重要な働きをする分解機構、特にリソソームによる分解に着目し研究を進めてきている。リソソームは蛋白質、核酸、脂質など様々な生体高分子を分解するオルガネラである。リソソームに細胞内構成成分を運搬・分解するシステムの総称が広義のオートファジーであり、オートファジーとしてはマクロオートファジーが最も有名である。一方、私達は「RNA及びDNAがATP依存的に直接リソソーム取り込まれ、分解される」という新しいタイプのオートファジーを発見し、それぞれRNautophagy、DNautophagyと名付けた。また、これらの経路におけるRNAとDNAの取り込み過程において、SIDT2というリソソーム膜蛋白質が機能することを見いだした。SIDT2は*C. elegans*のRNAチャンネルとして知られるSID-1のオルソログであり、核酸の膜通過メカニズムを解く鍵となる分子として現在注目し研究を進めている。リソソームに局在するRNA分解酵素であるRNASET2の機能欠損は、白質脳症の原因となることが報告されており、オートファジーの基礎研究が今後神経疾患の理解へと繋がることを期待している。本講演では、以上の点を含め最新の研究結果を紹介する。











