

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		新しく発見したオートファジー機構の生理機能解析とその疾患への応用			
研究テーマ (欧文) AZ		Studies of alternative macroautophagy and its application to diseases			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) シミズ	名) シゲオミ	研究期間 B	2010 ~ 2011 年
	漢字 CB	清水	重臣	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Shimizu	Shigeomi	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		清水重臣 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) オートファジーは、細胞が古くなった自己構成成分を消化、再利用する浄化機構であり、全ての細胞が普遍的に有している細胞機能である。本研究では、我々が発見した Atg5/Atg7 非依存性オートファジー機構に関して、1、分子機構の解明、2、生物学的役割、3、Atg5 依存性オートファジーとの相互作用、4、疾患病態への応用、に関して検討を行い、以下の成果を得た。 1、Atg5/Atg7 非依存性オートファジー分子機構の解明：従来まで同定していた Ulk1, Beclin1, Rab9 に加えて、さらに7種類の蛋白質が、Atg5/Atg7 非依存性オートファジーに関与している事を見出した。これらの蛋白質は、データベースサーチ、Ulk1 結合蛋白質、新規オートファジー誘導化合物の分子標的として同定したものである。 2、生理機能解析：Atg5/Atg7 非依存性オートファジー分子を欠損させたマウスを5種類作製した。これらのうち2種類のノックアウトマウスに関して解析を進めた。その結果、いずれのマウスにおいても、赤血球の分化異常による貧血症、発癌率の上昇が観察された。即ち、Atg5/Atg7 非依存性オートファジーは、これらの生命現象に深く関わっている事が示された。 3、Atg5 依存性オートファジーとの相互作用：上記2種類のノックアウトマウスを Atg5 欠損マウスと交配したところ、いずれにおいても貧血症の増悪が観察された。即ち、Atg5 依存性オートファジーと非依存性オートファジーは相加的な役割を担っている事が明らかとなった。 4、疾患、病態への応用：新規オートファジー欠損マウスの解析により、新規オートファジーと、貧血症、脂肪肝、発癌などとの関連が明らかとなった。					
キーワード FA		細胞浄化機構	オートファジー		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Involvement of Beclin 1 in the engulfment of apoptotic cells.							
	著者名 ^{GA}	A. Konishi, S. Arakawa, Z. Yue, and S. Shimizu.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Biological Chemistry					
	ページ ^{GF}	13919~13929	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	287
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

オートファジー関連分子の一つである Beclin1 の機能解析を行なう過程で、Beclin1 がオートファジーのみならず死細胞の貪食にも関わっていることを発見した。即ち、Beclin1 を欠損した ES 細胞や Beclin1 をノックダウンした J774 マクロファージ細胞株では、アポトーシス細胞の貪食能力が低下していた。また、その詳細なメカニズムを解析したところ、(1) Beclin1 はアクチンダイナミクスを制御することによってアポトーシス細胞の内部取り込みを調節している事、(2) Beclin1 欠損細胞では、アポトーシス細胞の認識には異常がないものの、その内部取り込みができない事、(3) Beclin1 は small G 蛋白質である Rac1 と協調している機能している事、を見出した。