

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

属	大阪大学 大学院生命機能研究科/高等共創研究院 准教授
系	中村修平
研究テーマ	オートファジーと TFEB 転写因子による協調的な損傷リソソーム修復機構の解析

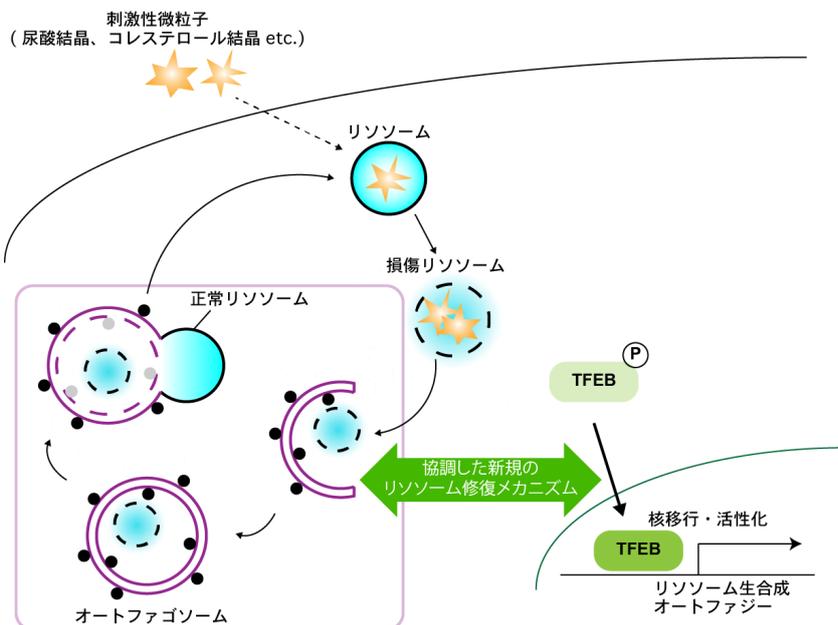
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

研究の背景と目的

生活習慣病の原因となる様々な刺激性微粒子(尿酸結晶、コレステロール結晶など)は細胞内へ取り込まれた後、リソソームを損傷することが知られている。これら損傷リソソームは細胞にとって有害であるが、細胞がこれにどのように対処しているかは不明であった。我々は以前、この損傷リソソームをオートファジーが隔離、修復することで細胞恒常性維持に寄与していることを明らかにした(Maejima et al., EMBO J, 2013)(リソファジーと呼ぶ)。さらに、リソファジーの破綻は実際に生活習慣病の一つである高尿酸血症下の腎障害の悪化に繋がることも明らかにしている。興味深い事に損傷リソソームが除去されている過程でもリソソームの数は一定しており、リソソームの生合成経路とリソファジーがリンクしている可能性が示唆されていたがその機構は不明であった。本研究ではリソソーム生合成経路のマスターレギュレーターである転写因子 TFEB に着目し、損傷リソソーム修復における機能、リソファジーとの新規のリンクについて解析を行った。

研究手法と成果

申請者は以前 TFEB を含む bHLH 転写因子ネットワークがオートファジーを介して個体の老化、寿命制御に重要な働きをすることを見出していた(Nakamura et al., Nat Commun, 2016)。その解析ノウハウを生かし、リソソーム損傷における TFEB の動態に着目して研究を行ったところ、興味深い事にリソソーム損傷により TFEB の核移行が引き起こされる事を見出した。さらに TFEB ノックダウンによる解析、マウスを用いた個体レベルの解析から TFEB がリソファジーと協調し損傷リソソーム修復に寄与していることを見出した。また、詳細な細胞学的解析により、損傷リソソームによる TFEB 核移行の引き金となるシグナルを同定した。TFEB のインタラクトーム解析とそれに基づく細胞生物学的解析を行ったところ、リソファジーと TFEB 活性化を繋ぐ新たな知見を得ることができた。本研究をさらに進めることで生活習慣病発症の要因にもなりうる損傷リソソーム修復の新しい分子機構解明につながると期待される。



研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	大阪大学 大学院生命機能研究科/高等共創研究院 准教授
氏 名	中村修平

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<u>Nakamura, S.</u> and *Yoshimori, T. Autophagy and Longevity. <i>Mol. Cells.</i> 41, 65-72, (2018) 査読あり
2	<u>中村 修平</u> 、吉森 保「オートファジーと寿命延長」 <i>Bio Clinica</i> vol.33、no.7、16-20、2018年
3	<u>Nakamura, S.</u> and *Yoshimori, T. New insights into autophagosome-lysosome fusion. <i>J. Cell Sci.</i> 130, 1209-1216, (2017). 査読あり
4	Tiku, V., Jain, C, Raz, Y., <u>Nakamura, S.</u> , Heestand, B., Liu, W., Späth, M., Suchiman, H., Müller, R., Slagboom, E., Partridge, L. and *Antebi, A. Small nucleoli are a cellular hallmark of longevity. <i>Nat. Commun.</i> 8, 160838, (2017). 査読あり
5	Sasai, M., Sakaguchi, N., Ma JS., <u>Nakamura, S.</u> , Kawabata, T., Bando, H., Lee, Y., Saito, T., Akira, S., Iwasaki, A., Standley, M., Yoshimori, T. and *Yamamoto, M. Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. <i>Nat. Immunol.</i> 18, 899-910, (2017). 査読あり
6	<u>中村 修平</u> 、吉森 保「オートファジーと老化」オートファジー—分子メカニズムの理解から病態の解明まで—(南山堂) 2017年
7	<u>中村 修平</u> 、吉森 保「オートファゴソーム成熟と融合の分子機構」 <i>実験医学</i> 35、2510-15、2017年
8	<u>中村 修平</u> 、吉森 保「哺乳類オートファジーの分子機構と癌における役割」 <i>The Word on Digestive Surgery</i> 18、2-3、2017年
9	Wang, D., Hou, L., <u>Nakamura, S.</u> , Su, M., Li, F., Chen, W., Yan, Y., Green, CD., Chen, D., Zhang, H., Antebi, A. and *Han JJ. LIN-28 balances longevity and germline stem cell number in <i>Caenorhabditis elegans</i> through let-7/AKT/DAF-16 axis. <i>Aging Cell</i> 16, 113-124, (2017). 査読あり
10	<u>Nakamura, S.</u> Hasegawa, J. and *Yoshimori, T. Regulation of lysosomal phosphoinositide balance by INPP5E is essential for autophagosome-lysosome fusion. <i>Autophagy</i> 12, 2500-2501, (2016). 査読有り

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年10月	Shuhei Nakamura “Molecular mechanism of age-associated decline of autophagy” Mechanisms of Aging, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, NY, USA
2	2018年3月	Shuhei Nakamura “Molecular mechanism of age-associated decline of autophagy” Gordon Research Conference, Autophagy in Stress, Development and Disease, Italy
3	2017年11月	Shuhei Nakamura, Atsushi Takahashi, Mari Fujiwara, Kensuke Ikenaka, Tadashi Yamamuro, Satoshi Minami, Namine Tabata, Sayaka Kubo, Kanako Akamatsu, Yumi Miyazaki, Maho Hamasaki, Yoshitsugu Takabatake, Tomoya Kitajima, Hideki Mochizuki, Yoshitaka Isaka, Adam Antebi, Tamotsu Yoshimori “Suppression of autophagic activity by GeneX is a hallmark of aging” Cold Spring Harbor Asia meeting, STEM CELLS, AGING & REJUVENATION, China
4	2017年7月	Shuhei Nakamura “GeneX regulates lifespan via modulating autophagy” International A3 foresight symposium on Autophagy, Japan
5	2017年5月	Shuhei Nakamura, Atsushi Takahashi, Tadashi Yamamuro, Mari Fujiwara, Yumi Miyazaki, Maho Hamasaki, Tomoya Kitajima, Sugiko Watanabe, Eiji Hara, Adam Antebi and Tamotsu Yoshimori “Lifespan extension via modulating autophagy activity” Keystone Symposia, Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease, Japan
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿予定	Nakamura et al., Nat Cell Biol 等に投稿予定
2	投稿中	Nakamura et al., Nat Commun in revision(オートファジーと老化に関する研究)
3		
4		