

医学奨励賞 2023 – 感染症領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜概要＞

現 所 属	順天堂大学医学部生理学第二講座
氏 名	田端 桂介
研究テーマ	ウイルス感染細胞内複製オルガネラ形成における共通分子機構の解明

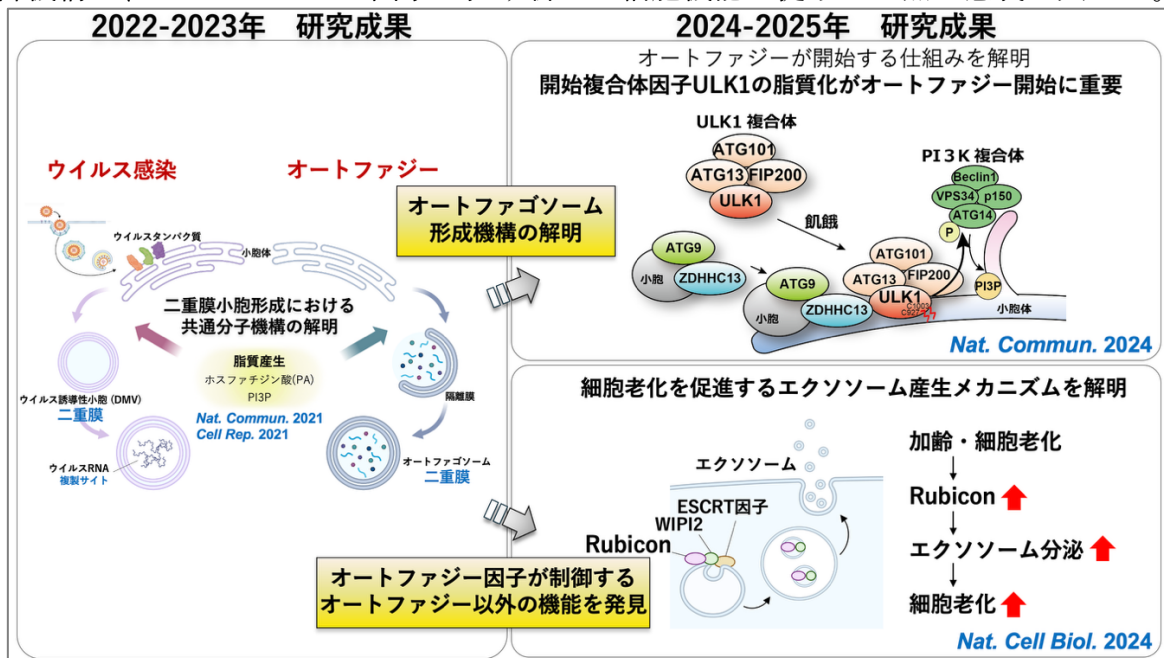
- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) や C 型肝炎ウイルス (HCV) などの一本鎖 RNA ウイルスは、感染後に二重膜小胞 (Double Membrane Vesicle: DMV) を形成し、細胞内で複製を進行させる。DMV はオートファジーのオートファゴソームと形態学的に類似しており、ウイルス誘導性膜構造形成と宿主膜動態制御機構の共通性を理解することは、感染成立機構の解明のみならず、膜形成原理の理解にも重要である。

2022 年～2023 年の研究では、SARS-CoV-2 および HCV 感染に共通して必要な宿主因子の同定と、DMV 形成およびオートファゴソーム形成に共通する分子機構の解明を進めた。その結果、ホスファチジン酸産生酵素 AGPAT1/2 が両者に共通して重要であること、さらにオートファゴソーム形成に必須である PI3P 産生がウイルス誘導性 DMV 形成にも必要であることを見出した。これらの成果により、DMV 形成が宿主の膜形成・膜修飾機構を利用して成立することが示され、次段階の課題としてオートファジー開始機構および関連因子の多機能性解明へ研究を発展させた。

追加助成期間 (2024 年～2025 年) では、(1) オートファゴソーム形成開始機構、(2) オートファジー因子の非オートファジー機能、に焦点を当てた。まず (1) では、パルミトイル化酵素 ZDHHC13 がオートファジー開始に必須であり、ZDHHC13 による ULK1 のパルミトイル化が ULK1 複合体の局在制御および PI3K 複合体活性化に関与することを明らかにした。次に (2) では、Rubicon がオートファジー抑制とは独立してエクソソーム産生を促進し、老化促進性 microRNA (miR-26a, miR-486a) を含むエクソソーム分泌を介して受け手細胞の老化を促進することを示した。

本研究は、ウイルス感染における膜構造形成の理解を起点に、オートファジー開始の新規制御機構と、オートファジー因子が担う新たな細胞機能を提示した点で意義が大きい。



図：研究助成期間における研究成果の概念図

様式 4-3①

**医学奨励賞 2023 – 感染症領域 –**
**研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	順天堂大学医学部生理学第二講座
<b>氏 名</b>	田端 桂介
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 論文の PDF を添付すること。</li> <li>● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	<u>田端桂介</u> 、濱崎万穂 オートファジー制御における S-パルミトイル化の役割、 <i>生化学</i> 、97 (5), 705-709, 2025 査読有り
2	Izumida K, Ohta S, Iwatsuki R, Hara Y, <u>Tabata K</u> , Matsumoto T, Sato T, Kitamura R, Morita E. Molecular insights into the purified core protein of hepatitis C virus and the roles of its basic and hydrophobic amino acid clusters. <i>Virology</i> 610, 110608, 2025 査読有り
3	Izumida K, Hara Y, Iwatsuki R, Ohta S, <u>Tabata K</u> , Morita E. In vitro characteristics of purified recombinant hepatitis C virus core protein. <i>Virology</i> 601, 110297, 2025 査読有り
4	Yanagawa K, Kuma A, Hamasaki M, Kita S, Yamamuro T, Nishino K, Nakamura S, Omori H, Kaminishi T, Oikawa S, Kato Y, Edahiro R, Kawagoe R, Taniguchi T, Tanaka Y, Shima T, <u>Tabata K</u> , Iwatani M, Bekku N, Hanayama R, Okada Y, Akimoto T, Kosako H, Takahashi A, Shimomura I, Yoshimori T. The Rubicon–WIPI axis regulates exosome biogenesis during ageing. <i>Nat. Cell Biol.</i> 26, 1558-1570, 2024 査読有り
5	<u>Tabata K</u> , Imai K, Fukuda K, Yamamoto K, Kunugi H, Fujita T, Kaminishi T, Tischer C, Neumann B, Reither S, Verissimo F, Pepperkok R, Yoshimori T, Hamasaki M. Palmitoylation of ULK1 by ZDHHC13 plays a crucial role in autophagy. <i>Nat. Commun.</i> 15, 7194. 2024 査読有り
6	Izumida K, Hara Y, Furukawa Y, Ishida K, <u>Tabata K</u> , Morita E. Purification of Hepatitis C Virus Core Protein in Non-Denaturing Condition. <i>J. Virol. Methods</i> 323, 114852, 2024 査読有り
7	Ogura M, Kaminishi T, Shima T, Torigata M, Bekku N, <u>Tabata K</u> , Minami S, Nishino K, Nezu A, Hamasaki M, Kosako H, Yoshimori T, Nakamura S. Microautophagy regulated by STK38 and GABARAPs is essential to repair lysosomes and prevent aging. <i>EMBO Rep.</i> 24, EMBR202357300, 2023 査読有り
8	
9	
10	

## 様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025 年 11 月	<b>The 11<sup>th</sup> International Symposium on Autophagy</b> <b>Tabata K</b> A phosphorylation-driven functional switch in p62 bodies coordinates autophagic clearance of ubiquitinated proteins.
2	2025 年 9 月	<b>第 16 回オートファジー研究会・国際先導研究リトリート</b> <b>田端 桂介</b> 、リン酸化による p62 body 性状変化と選択的オートファジー分解への
3	2024 年 10 月	<b>第 15 回オートファジー研究会・国際先導研究リトリート</b> <b>田端 桂介</b> 、ULK1 のオートファゴソーム形成場へのリクルート機構の解明
4	2024 年 10 月	<b>第 15 回オートファジー研究会・国際先導研究リトリート</b> Li J, Komatsu-Hirota S, <b>Tabata K</b> , Shinomiya N, Kakuta S, Waguri S, Noda NN, Komatsu M, A role of phosphorylation in the autophagic degradation of the p62 body
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Izumida K, Hara Y, <b>Tabata K</b> , Morita E. Mutation of the Proteolytic Cleavage Site Enhances Stability and Yield of Recombinant Hepatitis C Virus Core Protein in Bacterial Cells. <i>Protein Expression and Purification</i>
2	投稿中	Komatsu-Hirota S, <b>Tabata K</b> , Sou YS, Kakuta S, Sakamaki JI, Tsuchiya H, Li J, Kumeta H, Sakai Y, Fujioka Y, Noshiro D, Shimobayashi SF, Kurimura T, Taniguchi T, Abe M, Koike M, Morishita H, Noda NN, Komatsu M. Phosphorylation tunes p62 condensates to drive autophagic degradation of ubiquitinated proteins. <i>EMBO J</i> .
3		
4		
5		
6		