

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： オートファジーの膜動態解明を志向した構造生命科学
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

野田 展生（(公財) 微生物化学研究会微生物化学研究所 部長）

主たる共同研究者

中戸川 仁（東京工業大学生命理工学院 准教授）

稲垣 冬彦（北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究課題では、オートファジーにおける複雑な膜動態のメカニズム解明のため、オートファジーを制御するAtg因子群に着目し、(1) ユビキチン様タンパク質Atg8と脂質の結合・脱結合反応の構造および機能解析、(2) Atg因子群が形成する相互作用ネットワークの構造および機能解析、そして、(3) 新規Atg8結合因子の同定と解析の3点を主軸として研究が進められた。

本研究チームは、(1) オートファジーの始動を担うAtg1複合体の解析により、Atg13の脱リン酸化が引き金となって起こるAtg1とAtg17の複合体形成機構を明らかにするとともに、(2) 隔離膜の伸長機構において、Atg2-18複合体が小胞体 (ER) exit siteに存在して、Atg9と協調してERから隔離膜への脂質輸送を担うことを解明した。また、(3) 核および小胞体の一部をオートファゴソームに積み込む新規レセプター因子として同定したAtg39およびAtg40の分子基盤を示し、(4) アミノペプチダーゼ I (Ape1) とその特異的レセプターであるAtg19の解析から、Ape1が凝集体を形成すること、またAtg19がApe1の凝集体の表面に特異的に結合して凝集化を制御する機構を明らかにした。これらの結果は、Atg因子群が関与するオートファジーの全貌と素過程の解明および酵母における選択的オートファジーの分子機構を解明した成果として注目される。

構造解析の難しい天然変性領域の多いAtgタンパク質群を標的としたにも関わらず、様々な解析手法を活用し、構造生物学から生理学まで研究を着実に進め、目標を達成したのみならず予想を遙かに超える成果を挙げた。その結果、オートファゴソーム形成の分子機構と制御機構解明の糸口が得られ、さらに疾患との関連も示唆された。研究代表者の研究構想は的確であり、加えて領域内連携で高速AFMやクライオ電子顕微鏡など最先端技術も取り入れるなど、本研究は期待以上の素晴らしい成果を収めたと高く評価する。

さらに、Atg1複合体やApe1のユニークな形態特性、Atg9の新たな機能、液-液相分離がオートファゴソームの初期形成の場であることなど、研究期間中に次々と興味深い知見を見出してきた。競争が激化している領域であるが、得られた数々の成果について論文文化を進めつつ、引き続きオートファゴソームの形成機構を解明して欲しい。そして非常に困難とは思われるが、最終的にはオートファジーの全過程を試験管内で再現する系を確立することを望みたい。これが成功すると、オートファジー機構の分子レベルでの理解が磐石となり、オートファジー研究の他の領域への波及効果も大いに期待できる。

以上