ノーベル賞受賞で加速する

オートファジーの臨床への応用

Autophagy

細胞内でタンパク質などを分解するオートファジーは単なるリサイクル現象ではなく、
さまざまな疾患との関連も分かるなど多方面での研究が進む。
そのような中、「オートファジーの父」ともいわれる東京工業大学の大隅良典栄誉教授が
2016年のノーベル生理学・医学賞を受賞し、臨床応用への期待がますます高まっている。
本特集では、オートファジー研究の分野横断的な研究の発展に貢献した東京大学の水島昇教授をはじめ、
東京医科歯科大学でオートファジー研究に従事する研究者が集まり、
各分野におけるオートファジー研究の現状や今後への展望などを話し合った。

「神経変性疾患におけるオートファジーの役割を解明」

岡澤 均 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
神経病理学分野

「ゲノム解析によりがんとオートファジーの関連を紐解く」

稲澤譲治 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
ゲノム応用医学研究部門
分子細胞遺伝分野

「オートファジーを応用した炎症性腸疾患の治療法を開発する」

渡辺 守 教授
東京医科歯科大学
副学長（研究・産学連携担当）
大学院医歯学総合研究科
消化器病態学

「オートファジーの仕組み、働きを明らかにする」

水島 昇 教授
東京大学
大学院医学系研究科
分子生物学分野

「新規オートファジー機構を解明して疾患や病態に応用する」

清水重臣 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
病態細胞生物分野

オートファジー研究者

座談会

病態解明から創薬、治療まで見据え それぞれが進む「今」と「これから」

オートファジー研究の現状

清水　まずは長年にわたり大隅先生と一緒にオートファジー研究を進めてきた水島先生から、大隈先生のノーベル賞について感想を聞かせてください。

水島　実は、今年度の受賞になるとは思っていませんでした。というのも、オートファジーは具体的にはまだ社会の役に立つレベルに達していないからです。それでも受賞したということは、基礎研究の部分が評価されたということで、基礎研究者にとっては大変うれしいことだと思っています。同時に、今後どのように役に立つ分野に育てていくか、プレッシャーも感じています。

清水　確かに、オートファジーは医学、生物学に大きなインパクトを与えました。私の場合は、肝臓移植の問題点を解決できればと細胞死の研究を始めて、その中でオートファジーも研究テーマの1つとして取り組むようになりました。先生方はどのようなきっかけでオートファジー研究を始めることになったのでしょうか。

岡澤　私の専門分野は神経変性疾患で、オートファジーに関わらず、さまざまな現象の変化を見てみたいと思っています。脳内の変化をヒトで観察することはとても難しいのですが、生きたマウスの脳内で起きているオートファゴソームの変化を2光子顕微鏡で観察することができました。その先にはヒトでも見えるようになるのではないか、という淡い期待を抱いています。

稲澤　私自身は、ベクリン1のヘテロ欠損マウスの乳腺で比較的良性の腫瘍ができるという論文が出たことが、オートファジーとがんの関係を意識するようになったきっかけです。その後オートファジーとの関わり方を模索していましたが、進行がん細胞に対してオートファジーは生存機能として働くことが分かり、がんにとってオートファジーは両刃の剣といわれるようになりました。

米国ではオートファジー阻害剤と既存の抗がん剤を併用した臨床試験が多数実施されていますし、私たちもそのような観点からオートファジー研究に取り組めればと考えています。

渡辺　2007年に発表されたヒトゲノムの網羅的解析（GWAS）において、炎症性腸疾患に関与する遺伝子としてオートファジーで重要な遺伝子が含まれていました。それまで着目されていなかったオートファジーが、炎症性腸疾患研究でトピックとなりました。しかもその遺伝子の1つは水島先生が見つけたAtg16L1だったのです。ですから水島先生が東京医科歯科大学に来られると知り大喜びしました。残念ながらAtg16L1の変異は日本人では関係ありませんでしたが、水島先生にはノックアウトマウスをはじめさまざまな解析ツールや抗体などをご提供いただきました。

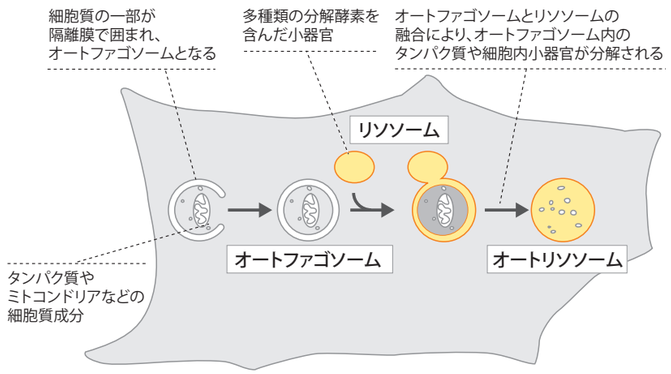
清水　水島先生がオートファジー研究を始めたきっかけは言うに及ばずですが、大隅先生のもとでオートファジー研究を始められてから現在まで、オートファジー研究は大きく変化してきました。渡辺先生の研究でもそうですが、水島先生がノックアウトマウスを作ったことが、その後の研究領域が一気に広がったことに影響していると思います。

水島　オートファジーの論文数が大幅に増えたのは2004年頃でした。マウスでオートファジーが見えるようになり、オートファジーの機能を阻害できるようになった年です。それ以降研究者は圧倒的に増えましたが、オートファジーを見ることは今でもかなり難しいことです。これから整理されていくと思いますが、課題はたくさんあります。

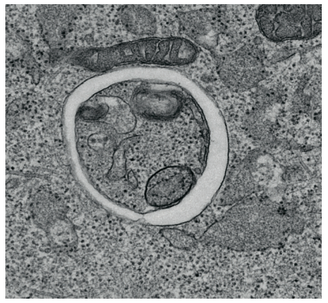
清水　大隅先生はインタビューなどで「まだ酵母でやることがたくさんある」とおっしゃっています。

水島　私もその通りだと思います。今回ノーベル賞の対象となった研究のタイトルは「オートファジーのメカニズムの発見」であって、「解明」ではありません。基本的な因子は見つかりましたが、それがどう働いてオートファジーに繋がるのか、オートファゴソームの口が閉じたことをどのように認識しているか、といったメカニズムはほとんど分かっていません。今は、解くべき重要な問題がやっと分かってきたという段階です。

清水　オートファジー研究については、本学内でもいくつもの研究成果



【オートファジーの模式図】
オートファジーでは、細胞質の一部が「隔離膜」によって取り囲まれ、細胞の成分を含んだまま「オートファゴソーム」が形成される。その後、オートファゴソームと分解酵素を含む「リソソーム」が融合（合体すること）によってオートファゴソームの中身が分解される。（図作成：水島教授）



栄養飢餓状態のマウス線維芽細胞（東京医科歯科大学 酒巻有里子撮影）。

オートファジー研究の歩み

1955年　クリスチャン・ド・デューブがラットの肝臓細胞の細胞分画法を用いてリソソームを発見。翌年には、電子顕微鏡を用いてリソソームが細胞小器官であることを報告。

1963年　ド・デューブは細胞内でタンパク質が分解される仕組みに対して「オートファジー」と名付けた。

オートファジーと名付けた
クリスチャン・ド・デューブ
（1917〜2013）

1988年　現・東京工業大学の大隅良典栄誉教授（当時は東京大学）が飢餓状態の酵母細胞の液胞を光学顕微鏡で観察中、液胞内でタンパク質が激しく動くオートファジーの過程を世界で初めて観測。

1993年　出芽酵母のオートファジーが欠損した変異体*atg*変異体を単離。これによりその後のオートファジー研究が大いに発展する。

1997年　オートファジー関連遺伝子の*ATG1*を同定（大隅）。

2004年　現・東京大学の水島昇教授（当時は基礎生物学研究所）が、オートファゴソームを蛍光標識するトランスジェニックマウスの作製に成功。

2004年　オートファジー機能を欠損したAtg5ノックアウトマウスの作製に成功（水島）。

2011年　全身全ての臓器でモザイク状にオートファジー機能を欠損したAtg5モザイク欠損マウスの作製に成功（水島）。

2016年　大隅良典栄誉教授がノーベル生理学・医学賞を受賞。

ストックホルムでのノーベル賞
授賞式晩餐会後、大隅先生と。

水島 昇 教授
東京大学
大学院医学系研究科
分子生物学専攻

【主な研究内容】

●**オートファジーのメカニズムの解明**
オートファゴソーム形成因子や栄養シグナル伝達因子などを中心に解析。新生児期や着床前の初期胚発生時など、飢餓や受精によって誘導されるオートファジーや、基底レベルの恒常的オートファジーの生理的意義を解明した。

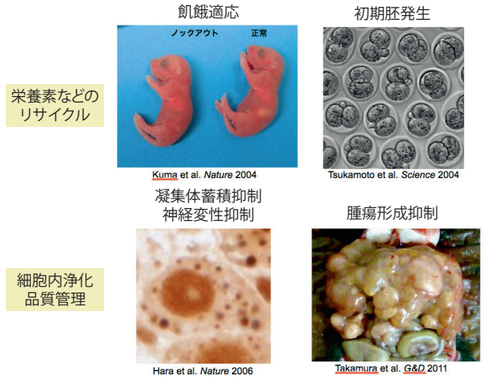
●**オートファジーモニター法の開発**
オートファゴソーム蛍光標識トランスジェニックマウスやAtg5ノックアウトマウスなど、オートファジー検出のためのモデル動物を作製。現在も普遍的なオートファジー定量方法、診断法の開発に取り組む。

●**オートファジーと疾患の関連**
神経変性疾患の1つであるSENDAの原因遺伝子の1つとして、オートファジーにかかわる*WDR45*遺伝子を同定した。

が挙げられています。基礎分野での現状はいかがでしょうか。

稲澤 4千数百のがんシークエンスのデータベースを見ると、オートファジーに関わる分子のうち、18%程度にミスセンス変異や機能がなくなるような変異がありました。また、がん細胞の中にはAtg5などオートファジー関連遺伝子に特異的に変異が見られることも分かっています。私たちは、そのような変異の特徴を一つひとつ調べています。

岡澤 神経変性疾患は変性したタンパク質が脳内に溜まるのが最大の特徴で、溜まるメカニズムと同じくらい除去するメカニズムも重要だとされています。この部分にとってオートファジーが非常に重要だということが分かってきて、広く認識されるようになりました。しかし、疾患によってもかなり違いがあり、役割も単純ではないようです。



【水島昇教授の研究成果】
Atg5欠損マウスを用いて、生後間もなくや初期胚発生時など飢餓適応に重要であることを示した（上段）。オートファジーには細胞内のクリアランスや腫瘍発生を抑制する作用があることも明らかにした（下段）。

オートファジーと疾患

例えば、パーキンソン病ではパーキンとピンク1というオートファジーと直接関わる分子で遺伝子変異が起こるというエビデンスがありますが、アルツハイマー病ではアミロイドの産生を促進するという考えに立つデータも出ています。しかも、他の変性疾患では細胞の中に変性タンパク質が溜まるのですが、アルツハイマーの場合は細胞の中にも細胞の外にもタウタンパクが溜まり、その兼ね合いがよく分からないのです。

清水 臨床研究の分野ではどうでしょうか。

渡辺 クローン病の治療では「ミラクル・メディスン」と呼ばれるほど抗TNFα抗体の治療効果は高く、私たちはTNFαによって誘導されるユビキチン調節遺伝子に着目して研究を進めてきました。当研究室の大島助教らはこの遺伝子がクローン病に関与する遺伝子であることを明らかにしましたが、ユビキチンを介してオートファジーにも関与していることを明らかにしました。炎症性腸疾患にオートファジーが関わることは間違いないと思いますが、その役割はまだ十分には分かっていません。

清水 オートファジーの機能が低下すると、さまざまな病気が起きることが分かっています。オートファジー遺伝子が原因となって起こる病気というと、今明らかになっているものでは、炎症性腸疾患、SENDAやパーキンソン病などの神経変性疾患が挙げられます。タンパク質が溜まっていく病気であるポリグルタミン病も、オートファジーを誘導することによる治療効果が期待できるという論文がありました。

渡辺 クローン病発症には環境要因も大きく関わり、腸管上皮のバリア機能の中心であるパネート細胞が重要とされています。クローン病ではこのパネート細胞が死んでいることが観察されており、大島助教の指導で大学院生が細胞死シグナルがオートファジーに関与する新たな方法を明らかにしました。また、環境要因として食事の西洋化も言われていますが、脂肪酸でオートファジーが誘導される新しいメカニズムも見つけました。パネート細胞は幹細胞の分化機能にも影響していますので、これらの発見を発展させオートファジーを制御することによってバリア機能または幹細胞の機能回復をできるようにならないかと期待しています。

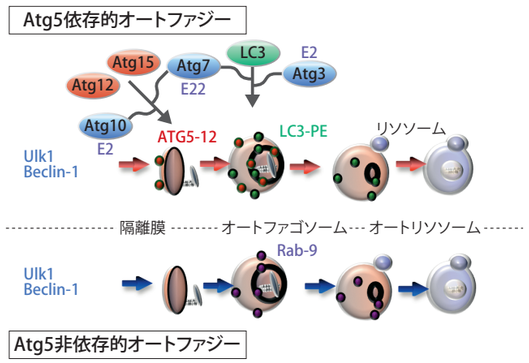
水島 それらの病気にオートファジーが関わっている可能性は高いと思いますが、必ずしもオートファジーが原因であるとは言い切れません。酵母のオートファジー遺伝子はほぼオートファジーだけに使われていますが、ヒトの場合はオートファジーだけに働いているものではなく、むしろ別の機能を持っている可能性が高いですから。

渡辺 それはその通りで、マウスの体で起きた腸炎をいくら調べても、それはヒトで起きている腸炎とは別物です。そのように疾患とオートファジーの関係を明らかにすることは難しいのですが、オートファジー関連の機構が実際の病気でも起こっているということを見つけるのは貴重な第一歩になると考えています。

そこには、基礎から見るか、臨床から見るかという視点の違いも大きく影響しているのかもしれません。もちろん、私たちは両面から研究を進めていますが、ヒトに還元できない研究はしないというのが私たちのポリシーです。

岡澤 病態の解明に繋げたいという思いは、私たちも同じです。オートファジーの話とは少しズレますが、神経変性疾患ではどの段階で変性がトリガーされるかという問題もあります。タンパク質が溜まる前のもっと早い段階だとすると、オートファジーが活性化して凝集を取り除いたとしても変性は防止できないことになります。

水島 となると、初期の段階でオートファジーを活性化して取り除いてしまうといいのでしょうか。家族性の病気でいずれ変性疾患になるという場合など、事前に全体の濃度が少しでも下がれば進行を遅くすること



【清水重臣教授の研究成果】
Atg5依存的な従来のオートファジーに対して、新規オートファジー機構「alternative macroautophagy」はAtg5に依存せず、実行に関わる分子としてUlk1、PI3kinase、Rab9などが重要であることを明らかにした。

清水重臣 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
病態細胞生物学分野

【主な研究内容】

●**新規オートファジー機構「alternative macroautophagy」の発見**
哺乳動物のオートファジー機構に不可欠とされてきたAtg5、Atg7などを必要としない新しいオートファジー機構をAtg5ノックアウトマウスの赤血球の解析により発見。

●**新規オートファジー機構の解析**
新規オートファジー機構には、Ulk1という分子が関わっていることを発見。さらに、この機構が赤血球からミトコンドリアが除去されるメカニズムに関わっていることを明らかにした。また、放射線や薬剤によって細胞のDNAが傷つけられた際に、オートファジーが細胞を守るときの働きを解明した。

渡辺 守 教授

東京医科歯科大学
副学長（研究・産学連携担当）
大学院医歯学総合研究科
消化器病態学

【主な研究内容】

●炎症性腸疾患とオートファジーに共通する遺伝子から病態を解明

クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患の発症に強く関与する遺伝子の1つであるTNFAIP3がユビキチンを介してオートファジーを制御していることを明らかとした。また、細胞死シグナルがオートファジーに関与する新たな方法や脂肪酸がオートファジーを誘導する新しいメカニズムも明らかにした。ユビキチンを介したオートファジー調節に取り組む。

●培養したヒト腸管上皮細胞を用いた研究

患者さんの生検検体から培養した生きた上皮細胞を用いてオートファジーの解析を行う。オートファジーを応用した炎症性腸疾患の治療法確立を目指す。

が可能かもしれません。

岡澤　そのような議論が一番進んでいるのがアルツハイマー病です。PETなどでアミロイドが凝集され始めたら、発症していなくても、タンパクが溜まってしまう前に治療を始めようというのです。

清水　パーキンソン病では、パーキンがミトコンドリアのオートファジー（マイトファジー）に関わるという報告も多数見られます。

水島　パーキンが原因の一部であることは間違いないでしょうが、それがオートファジー不全だからというにはエビデンスが不足しています。パーキンがミトコンドリアの分解に関係することもありますが、そうでないパーキンの機能もたくさんあり、どの機能が損なわれるとパーキンソン病を引き起こすのかはまだ分かっていません。

私は、そういった病気よりもオートファジーが正常に働いている病気のほうがオートファジーによる治療の可能性があるのではないかと考えています。オートファジーが正常な病気なら、その機能を促進させることで何らかの効果があるかもしれません。

清水　それはつまり、病気の原因とはいえないけれど、治療の対象としてのオートファジーはあり得るということですね。

水島　私はそのほうがずっと多いと思います。

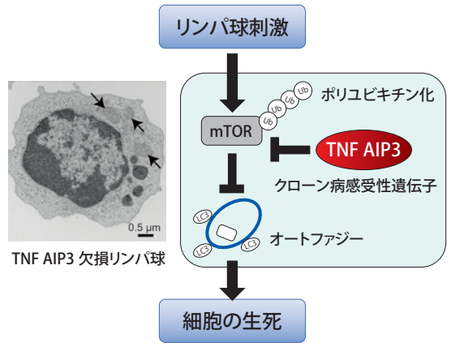
清水　がんの場合はいかがですか。がんもオートファジーに関連することが多い病気といえそうですが。

稲澤　私もそう思います。しかし、チロシンキナーゼのような強力なドライバー遺伝子としての役割を演じているかといえば、おそらくそうではありません。

がんを起こさせたり、がん化したときの悪性の特性を増強させるところで関わりがあると考えているので、実際にオートファジー活性がどの程度影響しているのかを見極めた上でオートファジー阻害剤を投与することを考えていくべきかと思います。

水島　オートファジーを薬として考えた場合、どうしても難しいのは、オートファジーは分子ではなく、分子が集まって起こる機能であることです。創薬では分子をターゲットにしますが、オートファジーそのものに手を出せません。そこが分子標的治療とは違う難しさです。

とはいえ、プロテアソーム阻害剤は多発性骨髄腫に対するとても良い薬ですが、プロテアソームの異常によるがんではなく、プロテアソームの機能が正常ながんだからこそ効いています。同じような薬効がオートファジーでもあれば、チャンスはあるかもしれません。



【渡辺守教授の研究成果】
TNFAIP3欠損リンパ球（写真）では、ミトコンドリアの腫大やROS産生が増加しており、シグナル解析にてTNFAIP3がMTORのユビキチン化を介してオートファジーを制御していることを明らかとした。

稲澤譲治 教授

東京医科歯科大学
難治疾患研究所
ゲノム応用医学研究部門
分子細胞遺伝分野

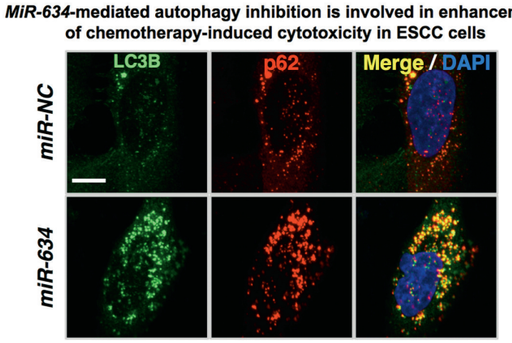
【主な研究内容】

●がんにおけるオートファジーの役割を解明

がん幹細胞、がんEMT制御異常、がん転移の病態について、オートファジーがどのように関わっているかを解明し、新たながん個別診断・治療に繋げることを目指す。その1つとして、小児急性リンパ性白血病（ALL）細胞におけるオートファジーの働きを見いだした。また、リソソーム分解系の障害ががん病態に強く関与していることを明らかにした。

●新たながん診断・治療概念の確立

オートファジー活性を抑制することで細胞内にROS過剰蓄積を惹起し、がん細胞死を誘導する核酸抗がん薬候補のマイクロRNA634を見いだした。



【稲澤譲治教授の研究成果】
下段のマイクロRNA-634を発現させた食道がん細胞でオートファジー活性を低下させたところ、細胞内におびただしいオートファゴソーム蓄積が観察される。下段左より、オートファゴソームマーカーのLC3B（緑）、選択的オートファジーの基質分子p62（赤）、それらの共局在（黄色）。

臨床応用に向けた課題

清水　次に、オートファジーによる創薬や臨床応用について考えてみたいと思います。

稲澤　私は、何としてもこの経路を創薬に持っていければと思っています。分子標的薬でも阻害剤には限界がありますし、医療経済効果的にも既存薬と組み合わせながら賢い治療をする必要があります。その点オートファジーフラックスの系は、その格好の標的と考えています。

清水　私の研究室でもオートファジーの抗がん剤の研究を始めていますが、個別化医療が進めば進むほどたくさんの治療戦略が必要になるので、その1つにオートファジーがあってもいいように思います。

水島　オートファジーというのは、中身を問わず何でも持っていってくれる便利な機能で、そのいい加減さがメリットになることもあると思います。神経変性疾患などでは細胞の中を入れ替えることで悪い細胞の濃度が下がり、発症や進行を遅らせることが考えられます。たくさんの治療薬が存在するがんに比べて、現時点で神経変性疾患には有効な治療法がありませんし、オートファジーの治療効果によるインパクトは大きいはずです。ただし、そのようなやり方は効果が表れるまでの時間や、臨床試験にかかる時間がかなり長くなると思うので、それらをどうクリアするかという問題があります。

岡澤　同じアルツハイマー病でも患者さんや発症部位によって病態は違いますが、オートファジーが一定の割合で効いているのは間違いないと思います。なので、その仕組みをうまく使って、機能低下している部分を活性化すれば多少なりとも効果があるのではないかと私は期待しています。ただし、臨床試験はかなりのネックで、がんと違って非常に時間がかかりますし、指標が曖昧なので、クリニカルな臨床スケールではなかなか差がつきにくいというのは水島先生のご指摘通りです。

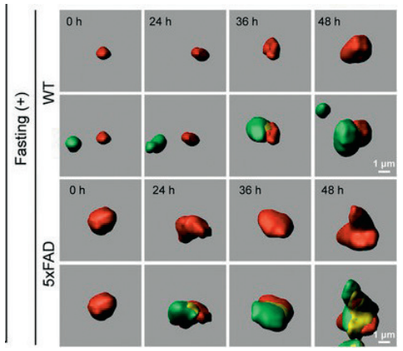
清水　これからは臨床にオートファジーのフィールドが入り込んでいくことが予想されます。海外ではオートファジーセンターを作って、基礎と臨床がコラボレーションするケースもあるようですね。

水島　オートファジーセンターといってもバーチャルな組織ではありますが、バーチャルなものだとしても、積極的に基礎と臨床がコラボ

レーションするような場があることに意義はあります。

渡辺　私も水島先生から研究に必要なツールをご提供いただいていますが、清水先生や稲澤先生と共同研究をするようなことは極めて少ない。研究担当の副学長という立場でも、こんなに優れた研究医、臨床医がいるのに接点が持てないというのは、本学にとっての大きな課題だと痛感しています。オートファジーという生命現象は基礎から臨床のさまざまな分野を繋ぐとても良い役割を果たせるはずなので、各分野が繋がる良い機会にしていかなければと思っています。

岡澤　神経分野でも、基礎と臨床が一体となって研究を進めていくことは、絶対に重要なことです。現象としてのオートファジーの仕組みを理解する喜びがある一方で、医学部出身者としては最終的にヒトに結びつけたいという思いがあります。



Source: http://www.nature.com/articles/srep12115

【岡澤均教授の研究成果】
食餌制限をした野生型（WT）とアルツハイマー病モデルマウス（5xFAD）の神経細胞。それぞれ上段はTAMRA-β-アミロイド、下段はTAMRA-β-アミロイド+ EGFP-LC3小胞を注射。24、36、48時間後と観察。エンドソーム（赤色）とオートファゴソーム（緑色）との相互作用が時系列的に観察された。

岡澤 均 教授

東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
神経病理学分野

【主な研究内容】

●生きた脳神経細胞における
オートファジーを観察する技術を開発
オートファゴソームのマーカー分子から作製した蛍光タンパクを脳内に発現させ、生きたマウスの脳内でオートファゴソームの変化を2光子顕微鏡で観察する方法を開発。脳における飢餓誘導性オートファジーが神経細胞で実際に存在することを証明した。

●アルツハイマー病における
オートファジーの役割の解明
アルツハイマー病においては飢餓誘導性オートファジーが亢進するが、それにより細胞内にβアミロイドを蓄積させていることを明らかにした。

清水　やはり、一番の課題は、オートファジーの異常をどうやって診断するかだと思います。

水島　オートファジーではオートファゴソームが見えただけではダメで、膜の内部が分解されるところまで確認しないといけません。最近になって、分解したところまで追跡できる新しい検出方法を開発しましたので、マウスの研究はこれからやりやすくなると思います。肝心のヒトの場合、現状では、オートファジー関連遺伝子に異常があるからオートファジーに異常があるという見方が唯一の手がかりです。しかし、オートファジーの診断、定量化は確実に進めていかなければいけない大きな課題だと認識しています。

岡澤　神経変性では、PETでいろいろ分かるようになっています。単純な凝集物だけでなく、さまざまなレセプターの動態なども見えるようになってきているので、全体が見られるかどうかはまだ分かりませんが、工夫次第で見えるようになるのではないかと期待しています。

稲澤　オートファジーの診断は、がんの個別化医療、精密医療にも繋がる重要なポイントです。今回は、東京医科歯科大学の各分野の研究者が集まりディスカッションできる良い機会になりました。

清水　そうですね。今後のオートファジー研究を盛り上げるためにも、お互いにがんばっていきましょう。B

基礎から臨床まで幅広く展開

東京医科歯科大学のオートファジー研究

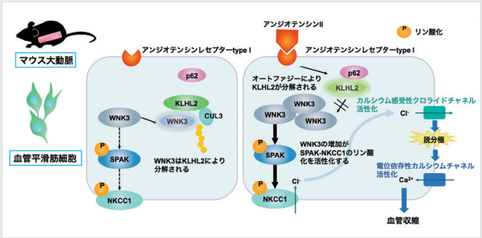
東京医科歯科大学では、基礎から臨床まで、いくつものオートファジー研究が行われている。
ここでは、前ページまでに掲載できなかった本学発の研究成果の一部を紹介する。
これらの研究がきっかけとなり、診断法の確立や新たな治療法の開発など、臨床応用が進むことが期待されている。

● アンジオテンシンⅡによる血管収縮にオートファジーが関与
—高血圧の新規治療法開発への応用が期待—
（2015年：大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野 内田信一教授）

大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授らは、強力な血管収縮物質であるアンジオテンシンⅡが、腎臓において塩分感受性高血圧を引き起こすWNKというタンパク質をどのように制御しているかを明らかにした。マウスや血管平滑筋細胞にアンジオテンシンⅡを投与する実験を行ったところ、アンジオテンシンⅡの刺激により選択的オートファジーが誘導されることで分解されたKLHL2というタンパク質が減少。それによりWNK3の分解が抑制されたことが、結果として血管収縮につながっているというメカニズムを発見した。

この研究は、未だ不明なところの多い高血圧を引き起こす血管収縮の過程において、オートファジーが関与しているという新しい分子機序を明らかにしたもので、WNK3やKLHL2といった分子、またはオートファジーという現象をターゲットとした新しい高血圧治療の開発に繋がるものとして期待されている。

アンジオテンシンⅡによる血管収縮のしくみ



● 飢餓により誘導されるオートファジーに伴う“細胞内”アミロイドの増加を発見
—過度な食事制限はアルツハイマー病を加速する可能性を示唆—
（2015年：難治疾患研究所 神経病理学分野 岡澤 均教授）

● 放射線による細胞死を抑制する新たなメカニズムを解明
—オートファジーの新たな細胞保護機構—
（2016年：難治疾患研究所 病態細胞生物学分野 清水重臣教授）

● 細胞内のタンパク質を分解する新しい仕組みGOMEDを発見
—糖尿病罹患者の血糖調節への関与の可能性—
（2016年：難治疾患研究所 病態細胞生物学分野 清水重臣教授）

● オートファジーによる中心対数制御
—がん発生や悪性化に関わる中心体数の異常にオートファジーが関わることを解明—
（2016年：難治疾患研究所 病態細胞生物学分野 清水重臣教授）

● 急性リンパ性白血病細胞においてオートファジー阻害は L-asparaginaseの感受性を増強させる
（2017年：難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 井上 純講師、稲澤譲治教授）

● 卵巣癌におけるオートファジー活性の意義と個別化医療の開発
（2016年：難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 稲澤譲治教授）

● オートファゴソームの内膜分解を促進する機構を哺乳類細胞で発見
（2016年：医歯学研究支援センター 酒巻有里子技術職員、東京大学大学院医学系研究科 水島 昇教授）

● 細胞死シグナルがオートファゴソーム形成に関与する新たなメカニズムを発見
（2015年：大学院医歯学総合研究科 消化器病態学分野 渡辺 守教授）

● 長鎖脂肪酸がオートファジーを誘導する新たなメカニズムを発見
（2017年：大学院医歯学総合研究科 消化器病態学分野 渡辺 守教授）