

## オートファジー選択的基質による 細胞制御とその病態生理

こまつ まさあき  
小松 雅明

新潟大学 医歯学系 分子遺伝学 教授

Web page: <http://www.med.niigata-u.ac.jp/bc1/welcome.html>

### 研究概要

オートファジーは、栄養飢餓に応じて細胞質タンパク質や細胞内小器官をランダムに分解する非選択的な分解経路であると考えられてきた。しかし、私たちの遺伝子改変マウスを駆使した研究から、オートファジーの破綻が異常タンパク質凝集体や変性細胞小器官の蓄積を伴った様々な疾病の発症原因となること、それら病態発症にはオートファジーによって選択的に代謝されるべき基質群（p62/Sqstm1 や Nbr1 等）の蓄積が関与することが明らかになってきた。このことは、ユビキチン-プロテアソーム系同様にオートファジーもその選択性を介して多様な生命現象を厳密に制御することを意味する。オートファジー選択的基質 p62/Sqstm1 や Nbr1 はがん、代謝疾患や骨パジェット病発症に関与することが明らかになっているにもかかわらず、個体レベルにおけるそれらの選択的オートファジーの生理機能、病態生理的意義についての知見はまだ不十分である。

そこで、本研究課題では、オートファジーの選択基質群ないしは選択的オートファジー関連分子の遺伝子改変マウスの網羅的解析を基軸に、選択的オートファジーによる細胞内制御機構およびその異常とヒト疾患との関連を明らかにすることを目指す。

### 代表論文

1. Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, Suzuki T, Mizushima T, Takagi K, Hirose Y, Nagahashi M, Iso T, Fukutomi T, Ohishi M, Endo K, Uemura T, Nishito Y, Okuda S, Obata M, Kouno T, Imamura R, Tada Y, Obata R, Yasuda D, Takahashi K, Fujimura T, Pi J, Lee MS, Ueno T, Ohe T, Mashino T, Wakai T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Motohashi H, Waguri S, Soga T, Yamamoto M, Tanaka K, and Komatsu M. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun*. In press.
2. Muona M, Ishimura R, Laari A, Ichimura Y, Linnankivi T, Keski-Filppula R, Herva R, Rantala H, Paetau A, Pöyhönen M, Obata M, Uemura T, Karhu T, Bizen N, Takebayashi H, McKee S, Parker MJ, Akawi N, McRae J, Hurler ME, the DDD study, Kuismin O, Kurki MI, Anttonen A-K, Tanaka K, Palotie A, Waguri S, Lehesjoki A-E, Komatsu M. Biallelic variants in *UBA5* link dysfunctional UFM1 ubiquitin-like modifier pathway to severe infantile-onset encephalopathy. *Am J Hum Genet*. In press
3. Ichimura Y, Waguri S, Sou YS, Kageyama S, Hasegawa J, Ishimura R, Saito T, Yang Y, Kouno T, Fukutomi T, Hoshii T, Hirao A, Takagi K, Mizushima T, Motohashi H, Lee MS, Yoshimori T, Tanaka K, Yamamoto M, Komatsu M. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell* 51: 618-31 (2013).

### キーワード

p62/Sqstm1  
Nbr1  
Nrf2  
Keap1  
Ufm1

Uba5  
Metabolism  
Cancer  
Encephalopathy  
Mouse genetics