

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号： 3 2 6 2 0
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021 ~ 2021
課題番号： 2 1 H 0 4 1 6 3
研究課題名 p62マロニー小体：肝細胞がん細胞におけるその性質と意義

研究代表者

小松 聡子 (Komatsu, Satoko)

順天堂大学・医学部・技術員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000 円

研究成果の概要：肝細胞がんをはじめとした肝疾患において頻出するマロリー・デンク小体（MDBs）の性質を明らかにするため、肝細胞がん株Huh-1よりMDBsと考えられるp62陽性液滴・ゲルの精製方法を確立した。精製p62陽性液滴・ゲルの質量分析からMDBsには、ユビキチンやKEAP1といった既存のタンパク質の他に、NBR1やTAX1BP1といった選択的オートファジーレセプタータンパク質が含まれることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MDBsは100年以上前に病理学者フランク パー マロリーにより肝細胞がんをはじめとした肝疾患患者の病変部位で発見された好酸性の構造体であるが、その病態生理的意義は分かっていなかった。今回、MDBsには選択的オートファジーレセプタータンパク質NBR1及びTAX1BP1が含まれることが判明した。このことは、MDBsのオートファジーによる選択的分解の仕組みに複数の選択的オートファジーレセプタータンパク質が関与することを意味する。さらに、MDBsの精製法の確立および質量分析から複数の機能未知タンパク質を同定しており、MDBsの病態生理的意義の解明につながる可能性が高い。

研究分野： 分子細胞生物学

キーワード： マロリー・デンク体 p62 液 液相分離 NBR1 TAX1BP1 オートファジー

1. 研究の目的

本研究課題では、肝細胞がん細胞株における MDBs の構成因子の同定、そしてそれら構成因子の生体内における動態を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

肝細胞がん株 Huh-1 細胞より MDBs の精製方法を確立し、質量分析により精製 MDBs に含まれるタンパク質群の同定を行った。その結果、MDBs には、ユビキチンや KEAP1 といった既存のタンパク質の他に、NBR1 や TAX1BP1 といった選択的オートファジーレセプタータンパク質が含まれることがわかった。実際、二重免疫染色法、二重免疫電子顕微鏡法解析により NBR1 や TAX1BP1 が MDBs に局在すること、蛍光退色後回復測定法により p62 や NBR1 が MDBs において比較的遅い内部流動性を呈したのに対し、TAX1BP1 は極めて早い内部流動性を示すことがわかった。NBR1 は p62 に、TAX1BP1 は NBR1 に結合することが報告されているが、MDBs ではそれぞれが異なる機能を持つことが示唆された。今後、オートファジー阻害マウス肝臓 (MDBs 様構造体付随肝腫瘍モデル)、STAM マウス (脂肪肝由来肝細胞がんモデル)、そしてヒト肝細胞がん組織における TAX1BP1, NBR1 の解析を進める予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sakai Shun-suke, Hasegawa Atsushi, Ishimura Ryosuke, Tamura Naoki, Kageyama Shun, Komatsu-Hirota Satoko, Abe Manabu, Ling Yiwei, Okuda Shujiro, Funayama Manabu, Kikkawa Mika, Miura Yoshiki, Sakimura Kenji, Narita Ichiei, Waguri Satoshi, Shimizu Ritsuko, Komatsu Masaaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Loss of Atg2b and Gskip Impairs the Maintenance of the Hematopoietic Stem Cell Pool Size.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00024-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MCB.00024-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Faruk Mohammad Omar, Ichimura Yoshinobu, Kageyama Shun, Komatsu-Hirota Satoko, El-Gowily Afnan H., Sou Yu-shin, Koike Masato, Noda Nobuo N., Komatsu Masaaki	4. 巻 297
2. 論文標題 Phase-separated protein droplets of amyotrophic lateral sclerosis-associated p62/SQSTM1 mutants show reduced inner fluidity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101405 ~ 101405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2021.101405	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名