

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号： 3 2 6 2 0
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022 ~ 2022
課題番号： 2 2 H 0 4 3 6 0
研究課題名 マロリー・デンク体の病態生理学的研究

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） 480,000 円

研究成果の概要：細胞の酸化ストレス応答は、KEAP1-NRF2経路により一元的に制御されている。これまで、細胞はKEAP1が酸化修飾されることで酸化ストレスを感知し、転写因子NRF2を活性化し、一連の抗酸化タンパク質の発現を誘導することが知られていた。今回、ストレスに応じて液 液相分離で生じるp62 bodyがULK1によりリン酸化されると、KEAP1をp62 body内に封じ込め、KEAP1の酸化修飾がなくともNRF2を活性化する新しい仕組みを明らかにし、この経路をレドックス非依存性ストレス応答と名付けた。申請者は主に細胞生物学的解析を担当した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の成果は細胞のストレス応答機構や液 液相分離の生理的役割について新たな知見を与えるものである。また、p62 bodyは肝疾患、神経変性疾患の病変細胞や肝細胞がんにおいて過剰に蓄積することが知られており、これら病態においてレドックス非依存性ストレス応答が調整不全となっていることが強く疑われ、それら重篤な疾患の病態発症機序の解明が期待される。

研究分野： 分子細胞生物学

キーワード： p62 液 液相分離 KEAP1 NRF2 ULK1

1. 研究の目的

液 液相分離した生体分子凝集体（液滴）は、複数のクライアントタンパク質をその内部に取り込むことでタンパク質翻訳、ストレス応答、細胞内代謝など多くの生体内プロセスにおいて重要な役割を担っている。ストレス顆粒や P-body をはじめとした細胞質液滴の分解にはオートファジーが関与しており、このプロセスの欠陥は、これらの液滴の固相への相転移（凝集体化）を引き起こし、神経変性疾患やがんといった難治性疾患の発症に関与すると考えられている。p62-body (p62-droplets と呼ばれる) は、p62 とその結合パートナーであるユビキチン化タンパク質とが液 - 液相分離して形成する液滴である。p62-body は、自身のオートファジー分解による細胞内プロテオスタシス制御と、クライアントタンパク質の隔離による主要なストレス応答機構を担っている。そのため、**p62-body の形成や分解の異常は、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症や肝細胞がんの発症あるいは進展と密接に関連する。**事実、病理学的解析により p62-body が固相化した p62 凝集体（マロリー・デンク体など）が上述の疾患において蓄積していることが古くから知られている。しかし、**p62-body は精製が困難であるため、その構成要素、形成制御、分解制御因子についてはほとんど分かっておらず、それらの説明は急務**である。本研究では、**MDB 形成における p62 の関与、そして肝疾患発症における p62、MDB の意義を個体レベルで明らかにする。**

2. 研究成果

オートファジーの対象となるミスフォールドや変性したタンパク質は、ユビキチン化され p62 と結合、液 液相分離（LLPS）によって液滴となり、オートファジーにより分解される。この分解障害がマロリー・デンク体形成や肝疾患の原因となることが示唆されている。p62 液滴・ゲルに関してはそのオートファジー分解に関しては理解が進んできたが、p62 液滴・ゲルの細胞機能に関しては不明な点が多い。NRF2 は抗酸化ストレスのマスター転写因子であり、通常 KEAP1 の酸化還元状態によって制御される。今回、LLPS により形成された p62 液滴・ゲルが ULK1 によりリン酸化されると、KEAP1 が p62 ボディに隔離され、酸化還元依存しない形で NRF2 が活性化することを明らかにした。この酸化還元依存しない NRF2 活性化が生体内で持続すると、過角化による食道・前胃の閉塞、その結果として栄養失調や脱水による重度の成長遅延が起こることも見出した。この酸化還元依存しない NRF2 が活性化機構を Redox-independent stress response と名付けた。申請者は主に細胞生物学的解析を担当した。

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 Ryosuke Ishimura, Afnan H. El-Gowily, Daisuke Noshiro, Satoko Komatsu-Hirota, Yasuko Ono, Mayumi Shindo, Tomohisa Hatta, Manabu Abe, Takefumi Uemura, Hyeon-Cheol Lee-Okada, Tarek M. Mohamed, Takehiko Yokomizo, Takashi Ueno, Kenji Sakimura, Tohru Natsume, Hiroyuki Sorimachi, Toshifumi Inada, Satoshi Waguri,...	4. 巻 13
2. 論文標題 The UFM1 system regulates ER-phagy through the ufmylation of CYB5R3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-35501-0	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 Reo Kurusu, Yuki Fujimoto, Hideaki Morishita, Daisuke Noshiro, Shuhei Takada, Koji Yamano, Hideaki Tanaka, Ritsuko Arai, Shun Kageyama, Tomoko Funakoshi, Satoko Komatsu-Hirota, Hikari Taka, Saiko Kazuno, Yoshiki Miura, Masato Koike, Toshifumi Wakai, Satoshi Waguri, Nobuo N. Noda, and Masaaki Komatsu	4. 巻 58
2. 論文標題 Integrated proteomics identifies p62-dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 1,17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.devcel.2023.04.015.	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
----	--------