

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号： 3 2 6 2 0
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2023 ~ 2023
課題番号： 2 3 H 0 5 3 2 7
研究課題名 細胞内液滴p62-bodyの質的量的調節機構の解明

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：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）によって液滴となる。この液滴は、さらに分解性のタンパク質ゲルへと相転移し、オートファジーにより分解される。通常、LLPSにより生じた液滴は生体内で多彩な機能を発揮する。細胞質液滴であるp62 bodyの細胞機能に関しては不明な点が多い。今回、p62 bodyを精製する手法を確立し、精製p62 bodyの質量分析解析から新規p62 body構成要素でありオートファジー分解基質となる超分複合体vaultを同定した。代表者はvault構成因子の遺伝子改変細胞の作製を担当した。

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： 液 液相分離 p62 vault NBR1 TAX1BP1 オートファジー KEAP1 ULK1

1 . 研究の目的

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、細胞内代謝など生体内プロセスにおいて重要な役割を担っている。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 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形成する液滴であり、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ストレス応答機構を担っている。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いない。本研究では、所属研究室で開発された p62-body 精製法から同定された、p62-body 分解制御因子に焦点を当てる。

2 . 研究成果

p62 body を精製する手法を確立し、精製 p62 body の質量分析解析から新規 p62 body 構成要素でありオートファジー分解基質となる超分複合体 vault を同定し、報告した。代表者は vault 構成因子の遺伝子改変細胞の作製を担当した。

さらに、p62 body に局在化し、リン酸化するキナーゼとして ULK1 を同定した。ULK1 による p62 body のリン酸化は、Cullin3 タイプユビキチンリガーゼのアダプター分子である KEAP1 の細胞質と p62 body 間の平衡を p62 body 側に移行させ、転写因子 NRF2 の活性化を導くことを見出し、報告した。代表者は生化学的解析を担当した。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

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 -

1. 著者名 Ryosuke Ishimura, Sota Ito, Gaoxin Mao, Satoko Komatsu-Hirota, Toshifumi Inada, Nobuo N Noda and Masaaki Komatsu	4. 巻 18;9(33)
2. 論文標題 Mechanistic insights into the roles of the UFM1 E3 ligase complex in ufmylation and ribosome-associated protein quality control	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadh3635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.adh363	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 Ryo Ikeda , Daisuke Noshiro , Hideaki Morishita , Shuhei Takada , Shun Kageyama , Yuko Fujioka , Tomoko Funakoshi , Satoko Komatsu-Hirota , Ritsuko Arai , Elena Ryzhii , Manabu Abe , Tomoaki Koga , Hozumi Motohashi , Mitsuyoshi Nakao , Kenji Sakimura , Arata Horii , Satoshi Waguri ...	4. 巻 42(14)
2. 論文標題 Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 e113349.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2022113349. Epub 2023 Jun 12.	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
----	--------