

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05706

研究課題名（和文）選択的オートファジーによる細胞制御

研究課題名（英文）Selective autophagy-mediated cellular regulations

研究代表者

小松 雅明（Komatsu, Masaaki）

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90356254

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 196,600,000円

研究成果の概要（和文）：膜結合型のATG8ファミリーに特異的に結合するプローブを利用して肝臓特異的選択的オートファジー不能マウスを作製した。p62の結合パートナーであるNBR1の過剰発現によりp62 bodyの流動性が低下する一方、その数、大きさが増加することを見出した。セルソーターを用いて蛍光標識したp62 bodyを高効率に精製できる方法を確認した。NBR1過剰発現細胞から精製したp62 bodyと肝臓特異的選択的オートファジー不能マウス肝臓の統合的プロテオーム解析により、p62 bodyに局在し、オートファジーにより分解される新規選択的オートファジー基質を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RNAが中心的な役割を演じる核内相分離と異なり、タンパク質の多価相互作用によって駆動される細胞質相分離は、十分な解析がなされていない。本研究による細胞質液滴p62 bodyの形成、制御、分解機構の精緻な解析は、細胞生物学における液-液相分離の新基軸を生み出し、世界の関連研究を強く牽引すると考えられる。p62 bodyによる生体防御系の異常は、直接的に病態発症、特に代謝性疾患やがんに関与することが明らかになっており、さらなる本研究の推進によりヒトの健康増進や疾患予防に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Liver-specific selective autophagy-incompetent mice were generated by utilizing a probe that specifically binds to the membrane-bound ATG8 family. We found that overexpression of NBR1, a binding partner of p62, decreased the fluidity of p62 bodies while increasing their number and size. We established a method for highly efficient purification of fluorescently labeled p62 bodies using a cell sorter. Integrative proteomic analysis of p62 bodies purified from NBR1 overexpressing cells and liver-specific selective autophagy-incompetent mouse liver identified a novel selective autophagy substrates that localize to p62 bodies and are degraded by autophagy.

研究分野：細胞生物学

キーワード：オートファジー 液-液相分離 選択的オートファジー p62 液滴

1. 研究開始当初の背景

大隅らのオートファジー関連遺伝子の同定以降、逆遺伝学によりオートファジーの減弱がユビキチン陽性の凝集体形成を伴った様々な疾病、腫瘍形成や神経変性の発症を引き起こすことが明らかになった。さらに、それら病態発症にはオートファジーによって選択的に分解されるべき基質群の蓄積が関与することも判明した。これらのことは、ユビキチン-プロテアソーム系同様にオートファジー-リソソーム系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。しかし、オートファジーによる選択的分解機構、そしてその生理作用についての知見はまだ不十分であった。

2. 研究の目的

本研究課題では、オートファジー選択的基質である「酸化ストレス制御タンパク質 p62」や「核内受容体抑制タンパク質 NCoR1」をモデル基質とし構造生物学、生化学、細胞生物学を駆使して解析し、選択的オートファジーの分子機構に迫る。さらに、オートファジー欠損マウスや選択的オートファジー阻害マウスにおける基質タンパク質群の変動、その結果として起こる細胞生理機能の変化をオミクス解析により検証し、個体における選択的オートファジーの生理機能の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) p62 液滴選択的オートファジーの膜動態と制御因子の同定

ストレス下において螺旋状フィラメントとして存在する p62 は断片化し、液体様の性質を維持したまま細胞質に液液相分離する。しかし、この相分離した p62 body がどのように膜により取り囲まれるのかは全く分かっていない。領域内および国外研究者との共同研究により p62 body の超微形態学的解析を行う。さらに、総括班の全ゲノム siRNA ライブラリーを用いたスクリーニングにより p62 body 分解に関わる制御因子を検索する。

(2) p62 によるストレス応答機構

NRF2 は抗酸化タンパク質や解毒酵素をコードする遺伝子群の発現誘導を担うマスター転写因子である。非ストレス化において、NRF2 は Cullin3 型ユビキチンリガーゼの基質認識アダプターである KEAP1 と結合し、ユビキチン化され、26S プロテアソームで分解されている。細胞が酸化ストレスや親電子性物質に曝露され、KEAP1 の特定のシステイン残基が酸化修飾を受けると、KEAP1 と NRF2 の結合が解離する。その結果、NRF2 は安定化、核内に移行し、一連の NRF2 標的遺伝子群の発現を上昇させる。著者らを含む複数のグループは、p62 が翻訳後修飾により KEAP1 と NRF2 との結合を競合阻害するようになり、NRF2 を活性化する機構があることを見出した。p62 介在性 NRF2 活性化のメカニズムを分子細胞生物学的手法で明らかにするとともに、その生理作用を NRF2 活性化型あるいは不活性化型 p62 遺伝子改変マウスを用いて調べる。

(3) 選択的オートファジーによる NCoR1 分解機構とその生理的意義

オートファジーによる核内受容体コリプレッサー NCoR1 の量的調節は、核内受容体の転写活性を制御する。その詳細なメカニズムを明らかにする。オートファジーを介した NCoR1 分解の生理的意義を、遺伝子改変マウスを用いて検証する。

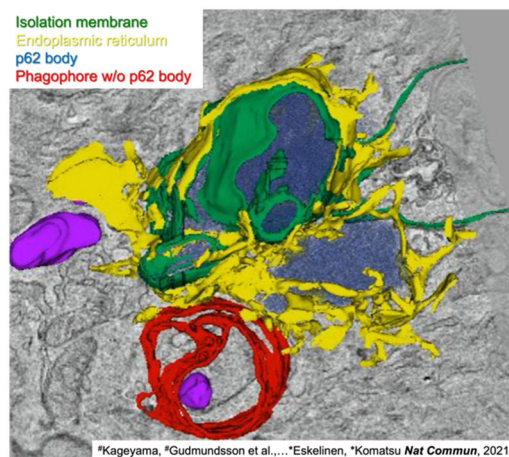
(4) 選択的オートファジー阻害マウスの開発と解析

LC3 相互作用領域ペプチドを利用し、選択的マクロオートファジー阻害マウスを開発済みである。それら新しい遺伝子改変マウスを駆使することで、選択的オートファジーの新規基質群の同定を試みる。

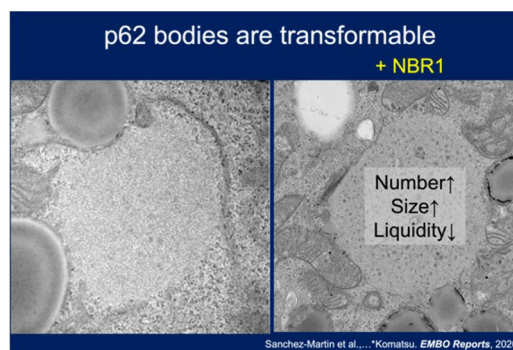
4. 研究成果

- ・ オートファジーによる核内受容体コリプレッサー NCoR1 分解が栄養飢餓や肝部分切除後に誘導される生理的脂肪肝に必要であることを見出し、論文として報告した (Saito et al., *Nat Commun* 2019, Takahashi et al., *Life Sci Alliance* 2019)。

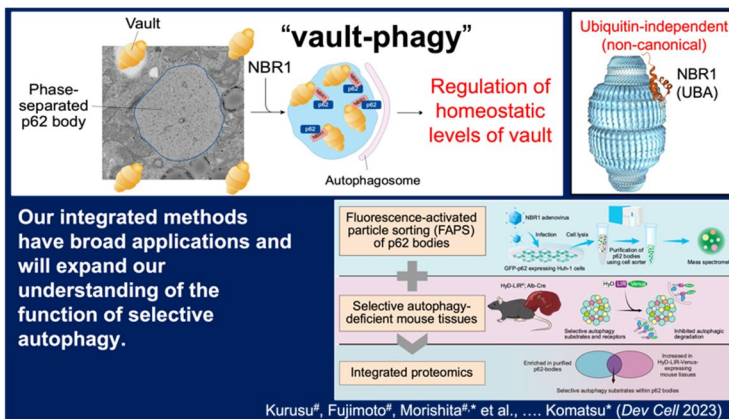
- ・ p62 body 上でオートファゴソーム形成が起こり、選択的に p62 body がオートファゴソームに取り込まれることを三次元電子顕微鏡法にて示すとともに、その選択性はオートファゴソーム上の ATG8 ファミリータンパク質との結合にあることを明らかにした (右図) (Kageyama et al., *Nat Commun* 2021)。



- ・ p62 の結合パートナーである NBR1 の過剰発現により p62 body の流動性が低下すること、p62 body の数、大きさが増加すること、つまり p62 body は安定な構造体でなく、そのコンテツツにより形質転換可能であることが判明した (右図) (Sánchez-Martín et al., *EMBO Rep* 2020)。

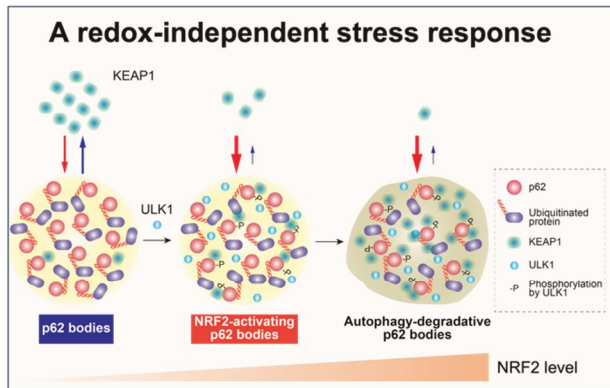


- ・ セルソーターを用いた p62 body の精製方法を確立し、精製 p62 body の質量分析により p62 body に高度に濃縮されるタンパク質群を同定した。さらに、コントロールと選択的オートファジー不能遺伝子改変マウス肝臓の比較定量プロテオミクスにより選択的オートファジー不能遺伝子改変マウス肝臓に蓄積するタンパク質群を同定した。両者のプロテオームの統合的解析により、p62 body に局在し、オートファジーにより分解される新規選択的オートファジー基質として超分子タンパク質複合体 vault を同定し、その新規選択的オートファジー経路を vault-phagy と命名した (右図) (Kurusu, Fujimoto, Morishita et al., *Dev Cell* 2023)。



- ・ p62 body における p62 の 349 番目のセリン残基のリン酸化が、KEAP1 の細胞質と p62 body の平衡を p62 body に向けること、その結果 KEAP1 が p62 body に保持され、KEAP1 の分解標的である転写因子 NRF2 が安定、活性化することを明らかにし、この新規 p62 介在性 NRF2 活性化経路を Redox 非依存型ストレス応答機構と命名した。また、恒常的に Redox 非依存

型ストレス応答機構が起こるマウスは、全身性 KEAP1 ノックアウトマウス同様に食道、前胃の過角化が起こること、その結果として栄養失調、脱水を示すことも明らかにした。これらの結果をまとめ論文として報告した（下図）(Ikeda et al., *EMBO J* 2023)。



- ULK1 phosphorylates Ser349 of p62 bodies formed by liquid-liquid phase separation.
- KEAP1 is retained in the phosphorylated p62 bodies, leading to NRF2 activation.
- Persistent activation of NRF2 by the redox-independent pathway causes hyperkeratosis *in vivo*.

Ryo Ikeda et al...*Yoshinobu Ichimura, *Nobuo N Noda, *Masaaki Komatsu (*EMBO J* 2023)

In addition to genes coding antioxidative proteins, NRF2 upregulates genes coding proteasome subunits, autophagy-related proteins and p62 itself. Therefore, this redox-independent stress response pathway is also thought to contribute to proteostasis.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計46件（うち査読付論文 40件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 28件）

1. 著者名 Kurusu Reo, Morishita Hideaki, Komatsu Masaaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Vault-phagy: a phase-separation-mediated selective autophagy of vault, a non-membranous organelle	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 441 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2023.2266996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurusu Reo, Morishita Hideaki, Komatsu Masaaki	4. 巻 175
2. 論文標題 p62 bodies: cytosolic zoning by phase separation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 141 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad089	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 Komatsu Masaaki, Inada Toshifumi, Noda Nobuo N.	4. 巻 84
2. 論文標題 The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 156 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2023.11.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Michitaka, Funakoshi Tomoko, Kumagai Keigo, Komatsu Masaaki, Waguri Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 ATG9A supports Chlamydia trachomatis infection via autophagy-independent mechanisms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0277423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.02774-23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishimura Ryosuke, Ito Sota, Mao Gaoxin, Komatsu-Hirota Satoko, Inada Toshifumi, Noda Nobuo N., Komatsu Masaaki	4. 巻 9
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.adh3635	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 Ikeda Ryo, Noshiro Daisuke, Morishita Hideaki, Takada Shuhei, Kageyama Shun, Fujioka Yuko, Funakoshi Tomoko, Komatsu Hirota Satoko, Arai Ritsuko, Ryzhii Elena, Abe Manabu, Koga Tomoaki, Motohashi Hozumi, Nakao Mitsuyoshi, Sakimura Kenji, Horii Arata, Waguri Satoshi, Ichimura Yoshinobu, Noda Nobuo N, Komatsu Masaaki	4. 巻 42
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 The EMBO Journal	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	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 Kurusu Reo, Fujimoto Yuki, Morishita Hideaki, Noshiro Daisuke, Takada Shuhei, Yamano Koji, Tanaka Hideaki, Arai Ritsuko, Kageyama Shun, Funakoshi Tomoko, Komatsu-Hirota Satoko, Taka Hikari, Kazuno Saiko, Miura Yoshiki, Koike Masato, Wakai Toshifumi, Waguri Satoshi, Noda Nobuo N., Komatsu Masaaki	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 1189 ~ 1205.e11
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 Ikutama Risa, Peng Ge, Tsukamoto Saya, Umehara Yoshie, Trujillo-Paez Juan Valentin, Yue Hainan, Nguyen Hai Le Thanh, Takahashi Miho, Kageyama Shun, Komatsu Masaaki, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Ikeda Shigaku, Niyonsaba Francois	4. 巻 143
2. 論文標題 Cathelicidin LL-37 Activates Human Keratinocyte Autophagy through the P2X, Mechanistic Target of Rapamycin, and MAPK Pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 751 ~ 761.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2022.10.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishimura Ryosuke, et al., ...Komatsu Masaaki (20 of 20)	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 7857
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 該当する

1. 著者名 Komatsu Masaaki	4. 巻 74
2. 論文標題 p62 bodies: Phase separation, NRF2 activation, and selective autophagic degradation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IUBMB Life	6. 最初と最後の頁 1200 ~ 1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2689	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 Ding Wen-Xing, Ni Hong-Min, Waguri Satoshi, Komatsu Masaaki	4. 巻 77
2. 論文標題 Lack of hepatic autophagy promotes severity of liver injury but not steatosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 1458 ~ 1459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2022.05.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Peng Ge, Tsukamoto Saya, Ikutama Risa, Nguyen Hai Le Thanh, Umehara Yoshie, Trujillo-Paez Juan V., Yue Hainan, Takahashi Miho, Ogawa Takasuke, Kishi Ryoma, Tominaga Mitsutoshi, Takamori Kenji, Kitaura Jiro, Kageyama Shun, Komatsu Masaaki, Okumura Ko, Ogawa Hideoki, Ikeda Shigaku, Niyonsaba Francois	4. 巻 132
2. 論文標題 Human α -defensin-3 attenuates atopic dermatitis-like inflammation through autophagy activation and the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e156501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI156501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono Maiko, Komatsu Masaaki, Ji Bin, Takado Yuhei, Shimojo Masafumi, Minamihisamatsu Takeharu, Warabi Eiji, Yanagawa Toru, Matsumoto Gen, Aoki Ichio, Kanaan Nicholas M., Sahara Tetsuya, Sahara Naruhiko, Higuchi Makoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Central role for p62/SQSTM1 in the elimination of toxic tau species in a mouse model of tauopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13615	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 Suzuki Akiko, Iwaya Chihiro, Ogata Kenichi, Yoshioka Hiroki, Shim Junbo, Tanida Isei, Komatsu Masaaki, Tada Norihiro, Iwata Junichi	4. 巻 79
2. 論文標題 Impaired GATE16-mediated exocytosis in exocrine tissues causes Sjogren's syndrome-like exocrinopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-022-04334-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Mai, Yu Zhiqian, Hirayama Ryo, Nakasato Masa, Kikuchi Yoshie, Ono Chiaki, Komatsu Hiroshi, Nakanishi Miharuru, Yoshii Hatsumi, Stellwagen David, Furuyashiki Tomoyuki, Komatsu Masaaki, Tomita Hiroaki	4. 巻 2022
2. 論文標題 Deficient Autophagy in Microglia Aggravates Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Plasticity	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/7503553	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morishita Hideaki, Komatsu Masaaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Role of autophagy in liver diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Opinion in Physiology	6. 最初と最後の頁 100594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Briere Lauren C., ...Komatsu Masaaki, Sweetser David A., Undiagnosed Diseases Network	4. 巻 7
2. 論文標題 A description of novel variants and review of phenotypic spectrum in UBA5-related early epileptic encephalopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Case Studies	6. 最初と最後の頁 a005827 ~ a005827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/mcs.a005827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Eskelinen Eeva-Liisa, Kageyama Shun, Komatsu Masaaki	4. 巻 8
2. 論文標題 p62/SQSTM1 droplets initiate autophagosome biogenesis and oxidative stress control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular & Cellular Oncology	6. 最初と最後の頁 1890990 ~ 1890990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23723556.2021.1890990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Maruyama Tatsuro, Alam Jahangir Md., Fukuda Tomoyuki, Kageyama Shun, Kirisako Hiromi, Ishii Yuki, Shimada Ichio, Ohsumi Yoshinori, Komatsu Masaaki, Kanki Tomotake, Nakatogawa Hitoshi, Noda Nobuo N.	4. 巻 28
2. 論文標題 Membrane perturbation by lipidated Atg8 underlies autophagosome biogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 583 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-021-00614-5	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, Komatsu Masaaki	4. 巻 112
2. 論文標題 Selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3972 ~ 3978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15112	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 Nishida Mikako, Yamashita Nahoko, Ogawa Taisaku, Koseki Keita, Warabi Eiji, Ohue Tomoyuki, Komatsu Masaaki, Matsushita Hirokazu, Kakimi Kazuhiro, Kawakami Eiryo, Shiroguchi Katsuyuki, Udono Heiichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e002954 ~ e002954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-002954	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 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 -

1. 著者名 Sango Junya, Kakihana Taichi, Takahashi Masahiko, Katsuragi Yoshinori, Anisimov Sergei, Komatsu Masaaki, Fujii Masahiro	4. 巻 298
2. 論文標題 USP10 inhibits the dopamine-induced reactive oxygen species-dependent apoptosis of neuronal cells by stimulating the antioxidant Nrf2 activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101448 ~ 101448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101448	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 Takahashi Masahiko, Kitaura Hiroki, Kakita Akiyoshi, Kakahana Taichi, Katsuragi Yoshinori, Onodera Osamu, Iwakura Yuriko, Nawa Hiroyuki, Komatsu Masaaki, Fujii Masahiro	4. 巻 42
2. 論文標題 USP10 Inhibits Aberrant Cytoplasmic Aggregation of TDP-43 by Promoting Stress Granule Clearance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00393-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00393-21	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 Sakai Mai, Yu Zhiqian, Hirayama Ryo, Nakasato Masa, Kikuchi Yoshie, Ono Chiaki, Komatsu Hiroshi, Nakanishi Mihar, Yoshii Hatsumi, Stellwagen David, Furuyashiki Tomoyuki, Komatsu Masaaki, Tomita Hiroaki	4. 巻 2022
2. 論文標題 Deficient Autophagy in Microglia Aggravates Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Plasticity	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/7503553	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 小松雅明	4. 巻 39
2. 論文標題 選択的オートファジー：狙われる理由の解明が進む	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2030-2038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Naho, Ito Chiaki, Ooshio Takako, Tadokoro Yuko, Kohno Susumu, Ueno Masaya, Kobayashi Masahiko, Kasahara Atsuko, Takase Yusuke, Kurayoshi Kenta, Si Sha, Takahashi Chiaki, Komatsu Masaaki, Yanagawa Toru, Hirao Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Essential role of autophagy in protecting neonatal haematopoietic stem cells from oxidative stress in a p62-independent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81076-z	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 Kageyama Shun, Gudmundsson Sigurdur Runar, Sou Yu-Shin, ..., Komatsu Masaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20185-1	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 該当する

1. 著者名 Aragones G, Dasuri K, Olu Korede O, Francisco SG, Renneburg C, Kumsta C, Hansen M, Kageyama S, Komatsu M, Rowan S, Volkin J, Workman M, Yang W, Daza P, Ruano D, Dominguez-Martin H, Rodriguez-Navarro JA, Du XL, Brownlee MA, Bejarano E, Taylor A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Autophagic receptor p62 protects against glycation derived toxicity and enhances viability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13257	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 該当する

1. 著者名 Nakamura Shuheji, Shigeyama Saki, Minami Satoshi, ..., Yoshimori Tamotsu	4. 巻 22
2. 論文標題 LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-00583-9	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 該当する

1. 著者名 Ueno Takashi, Komatsu Masaaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Monitoring Autophagy Flux and Activity: Principles and Applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 2000122 ~ 2000122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202000122	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 Yasuda Daisuke, Ohe Tomoyuki, Takahashi Kyoko, Imamura Riyo, Kojima Hirotatsu, Okabe Takayoshi, Ichimura Yoshinobu, Komatsu Masaaki, Yamamoto Masayuki, Nagano Tetsuo, Mashino Tadahiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1732955	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 一村義信、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 ユビキチン介在性選択的オートファジー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 771-781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 一村義信、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 オートファジーとがん	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 893-898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦悠毅、小松雅明	4. 巻 272
2. 論文標題 飢餓代謝におけるオートファジーの役割の解明へむけて メタボローム解析によるアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 951-957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Daisuke, Ohe Tomoyuki, Takahashi Kyoko, Imamura Riyo, Kojima Hirotatsu, Okabe Takayoshi, Ichimura Yoshinobu, Komatsu Masaaki, Yamamoto Masayuki, Nagano Tetsuo, Mashino Tadahiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1732955	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cabrera-Serrano Macarena, Coote David Joseph, Azmanov Dimitar, Goullee Hayley, Andersen Erik, McLean Catriona, Davis Mark, Ishimura Ryosuke, Stark Zornitza, Vallat Jean-Michel, Komatsu Masaaki, Kornberg Andrew, Ryan Monique, Laing Nigel G, Ravenscroft Gina	4. 巻 -
2. 論文標題 A homozygous UBA5 pathogenic variant causes a fatal congenital neuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	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) 10.1136/jmedgenet-2019-106496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sanchez-Martin Pablo, Komatsu Masaaki	4. 巻 219
2. 論文標題 Heparan sulfate and clusterin: Cleaning squad for extracellular protein degradation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	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) なし	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 Sanchez-Martin Pablo, Sou Yu shin, Kageyama Shun, Koike Masato, Waguri Satoshi, Komatsu Masaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 NBR1 mediated p62 liquid droplets enhance the Keap1 Nrf2 system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	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) なし	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 Takahashi Shun-saku, Sou Yu-Shin, Saito Tetsuya, Kuma Akiko, Yabe Takayuki, Sugiura Yuki, Lee Hyeon-Cheol, Suematsu Makoto, Yokomizo Takehiko, Koike Masato, Terai Shuji, Mizushima Noboru, Waguri Satoshi, Komatsu Masaaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Loss of autophagy impairs physiological steatosis by accumulation of NCoR1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	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) 10.26508/lsa.201900513	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 Tamura Naoki, Kageyama Shun, Komatsu Masaaki, Waguri Satoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Hyperosmotic Stress Induces Unconventional Autophagy Independent of the Ulk1 Complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	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) 10.1128/MCB.00024-19	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 Sanchez-Martin Pablo, Komatsu Masaaki	4. 巻 432
2. 論文標題 Physiological Stress Response by Selective Autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Horigome Yoji, Ida-Yonemochi Hiroko, Waguri Satoshi, Shibata Shunichi, Endo Naoto, Komatsu Masaaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Loss of autophagy in chondrocytes causes severe growth retardation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 501 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1628541	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 蔭山俊	4. 巻 72
2. 論文標題 オートファジーと酸化ストレス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 21-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小松 雅明	4. 巻 91
2. 論文標題 拡大する選択的オートファジーによる細胞制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 595 ~ 601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910595	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 32件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 p62: 液-液相分離、生理作用、オートファジー分解
3. 学会等名 東大医科研オートファジーミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 UFM1システムによる翻訳品質管理機構
3. 学会等名 第二回タンパク質シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology Autophagy and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 The Cancer Research Centre of Marseille Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 11th Scientific Days on Autophagy (Plenary lecture) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 Institut NeuroMyoGene Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジー 分子から病態まで
3. 学会等名 日本Cell Death学会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaaki komatsu
2. 発表標題 Phase-separation and autophagy co-creating stress response
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会 特別シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジーと液-液相分離
3. 学会等名 ERATO 水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジーと液-液相分離
3. 学会等名 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 Phase-separated p62 body: formation, biological role and degradation
3. 学会等名 第23回日本蛋白質学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective autophagy of phase-separated p62: from molecular mechanism to pathophysiology
3. 学会等名 Seoul National University Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective autophagy of phase-separated p62: from molecular mechanism to pathophysiology
3. 学会等名 KSBMB (Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology) International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective autophagy of phase-separated p62: from molecular mechanism to pathophysiology
3. 学会等名 Chungnam National University School of Medicine Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジー：p62液滴の形成、生理作用、分解
3. 学会等名 第89回日本生化学会東北支部例会・特別講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Vault-phagy: selective autophagy of large cytoplasmic ribonucleoprotein particles, Vault
3. 学会等名 EMBO Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Physiological importance of p62-phosphorylation in NRF2-activation
3. 学会等名 Frankfurt Conference on Quality Control in life Processes（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石村亮輔、小松雅明
2. 発表標題 UFM1システムによるER-phagy制御ーその異常と遺伝性脳症ー
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideaki Morishita*, Reo Kurusu*, Yuki Fujimoto*, Shuhei Takada, Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Proteomic approaches to purified p62-bodies and selective autophagy-deficient mice identify a novel substrate for p62-mediated selective autophagy
3. 学会等名 10th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 新局面を迎えるオートファジー研究
3. 学会等名 第17回日本病理学会カンファレンス特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 p62液滴介在性オートファジーによる超分子複合体の分解機構
3. 学会等名 第94回日本生化学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Vault-phagy: selective autophagy of large cytoplasmic ribonucleoprotein particles, Vault
3. 学会等名 JSPS 日中韓フォーサイト事業A3 conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジー：狙われるには理由がある
3. 学会等名 愛知県がんセンター研究所招聘セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Autophagy and the Ufm1-system
3. 学会等名 Autophagy India Network webinar lecture series 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 ER-phagy Mediated by the Ufm1-System
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shun Kageyama, Sigurdur Gudmundsson, Yu-Shin Sou, ..., Masaaki Komatsu
2. 発表標題 p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and antioxidative stress response
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryosuke Ishimura, Afnan El-Gowily, Nobuo N Noda , Masaaki Komatsu
2. 発表標題 E3-ligase for the UFM1-system acts as an adaptor for ER-phagy
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-liquid droplets through autophagy
3. 学会等名 International Conference on Autophagy and Lysosomes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的マクロオートファジー：分子から生理機能まで
3. 学会等名 Science Pioneers Consortium 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-bodies through autophagy
3. 学会等名 Seoul National University Bioscience Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的マクロオートファジー：分子から生理機能まで
3. 学会等名 第4回抗酸菌研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-bodies through autophagy
3. 学会等名 9th International Symposium on Autophagy（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Komatsu
2. 発表標題 Selective turnover of p62-liquid droplets through autophagy
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 オートファジー、選択性が生む細胞制御機構
3. 学会等名 第19回お茶の水眼アレルギー研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 オートファジーと癌：両刃の剣
3. 学会等名 第31回文京脳腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的マクロオートファジー：分子から生理機能まで
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松雅明
2. 発表標題 選択的オートファジーによる転写制御
3. 学会等名 第66回日本実験動物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学大学院医学研究科 器官・細胞生理学（生理学2） https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kikan_saibou/ 文部科学省 新学術領域研究 マルチモードオートファジー 多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解 http://proteolysis.jp/multimode_autophagy/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	和栗 聡 (Waguri Satoshi) (30244908)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究分担者	杉浦 悠毅 (Sugiura Yuki) (30590202)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究分担者	李 賢哲 (Lee Hyeon-Cheol) (30758321)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 10th International Symposium on Autophagy	開催年 2022年～2022年
---	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------