

ミニシンポジウム 「オートファジー最前線—作動原理、液—液相分離」

日時：令和6年1月29日（月）午後3時～6時

場所：医科学研究所一号館1階 医科研講堂

講演者：

順天堂大学医学部生理学2主任教授 小松雅明先生

「p62：液—液相分離、生理作用、オートファジー分解」

北海道大学遺伝子病制御研究所 野田展生先生

「オートファジーの作動原理」

【要旨】

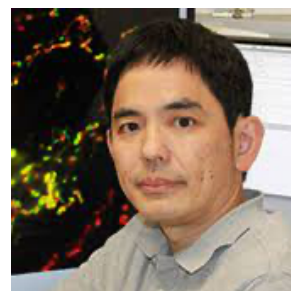
講演者：順天堂大学医学部生理学2主任教授 小松雅明先生

タイトル: 「p62：液—液相分離、生理作用、オートファジー分解」

我々は遺伝子改変マウスを用いたオートファジーの病態生理学的解析を推進し、オートファジーの減弱がタンパク質凝集体や変性オルガネラの蓄積を伴った様々な疾病（腫瘍形成や神経変性）の発症原因となることを明らかにしてきた。オートファジーの対象となるミスフォールドや過剰なタンパク質は、液—液相分離（LLPS）により選択的に特定のタンパク質凝集体に濃縮される。p62、NBR1、SEPA-1などの選択的オートファジー受容体タンパク質は、細胞質においてLLPSを介してカーゴタンパク質を濃縮し（相分離）、分解可能なタンパク質コンデンセート形成を促進する重要な役割を担っている。新たに形成された液体状のコンデンセートは、さらに相転移を経てゲル状となり、オートファジーにより効率的に分解される。相転移に異常があると、オートファジーによる分解が阻害される。例えば、肝細胞がん等では、異常に蓄積したp62陽性タンパク質凝集体（Mallory-Denk body）が、ゲル状や液状ではなく固体状であることが多く、オートファジーによる分解を免れていることが知られている。本講演では、p62液滴（p62 body）の形成、生物学的意義、そしてオートファジー分解との関連を紹介したい。

参考文献

1. Komatsu M,...*Tanaka K. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 15;441(7095):880-4.
2. Komatsu M,...*Tanaka K. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell* 2007 Dec 14;131(6):1149-63.



3. *Komatsu M,...*Yamamoto M. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor, Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol.* 2010 Mar;12(3):213-23.
4. Ichimura Y,...*Komatsu M. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell* 2013 Sep 12;51(5):618-31.
5. Saito T,...*Komatsu M. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun.* 2016 Jun 27;7:12030.
6. Kageyama S,...*Komatsu M. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. *Nat Commun.* 2021 Jan 4;12(1):16.
7. Kurusu R[§], Fujimoto Y[§], Morishita H[§] *,...Komatsu M*. Integrated proteomics identifies p62-dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex. *Dev Cell.* 58(13):1189-1205 (2023).
8. Ikeda R,... Ichimura Y*, Noda NN*, Komatsu M*. Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response. *EMBO J.* 42: e113349 (2023).

【要旨】

講演者：北海道大学 遺伝子病制御研究所 野田展生先生

タイトル: 「オートファジーの作動原理」

オートファジーにおける中心的イベントは二重膜オルガネラであるオートファゴソームの新生過程であり、それは約20種類ある Atg タンパク質が担っている。我々はオートファゴソーム新生機構の解明のため、これら Atg 因子の分子機能を構造生物学および in vitro 再構成の手法を用いて解析してきた。本発表では、①相分離によるオートファジーの始動機構¹⁾、②初期隔離膜の新生機構、③隔離膜の伸展機構^{2),3)}、④隔離膜の成型機構⁴⁾について、最新の知見を交えて紹介する。またミトコンドリア選択的オートファジーにおいて働く新規ミトコンドリア分裂因子についても紹介したい⁵⁾。

文献

- 1) Fujioka et al., *Nature* 2020.
- 2) Osawa et al., *Nat Struct Mol Biol* 2019.
- 3) Matoba et al., *Nat Struct Mol Biol* 2020.
- 4) Alam et al., *Nat Struct Mol Biol* 2023.
- 5) Fukuda et al., *Mol Cell* 2023.