

生体調節研究所

共同利用・共同研究拠点セミナー

オートファジーと Keap1-Nrf2 システムの連動機構

小松 雅明 先生

都医学研・蛋白質リサイクル PT / 新潟大 医・生化一

日時：2013年11月14日（木）午後4時-5時30分

場所：生体調節研究所 1階会議室

オートファジーおよび Keap1-Nrf2 システムは代表的な生体防御機構であり、その調整不全は腫瘍形成をはじめとしたヒト疾患と関連する。オートファジーは細胞内に細菌が侵入した場合やミトコンドリアが障害を受けた時に積極的に作動し、それらを選択的に排除することにより細胞恒常性維持を担う¹。我々は、ユビキチン結合タンパク質 p62 がオートファジーにより分解されるユビキチン陽性凝集体や障害を受けユビキチン化された細胞小器官等に局在し、それらカーゴとともにオートファジーにより代謝されることを示した²。さらに、p62 とユビキチンリガーゼアダプタータンパク質 Keap1 が直接相互作用すること、p62 が著しく蓄積した場合に Nrf2 と Keap1 の相互作用が解除され、転写因子 Nrf2 が活性化、一連の生体防御遺伝子群の発現が誘導されることを報告した^{3, 4, 5}。さらに、p62 の Keap1 相互作用領域に位置する 351 番目のセリン残基 (S351) がリン酸化されると Keap1 との結合親和性が著しく上昇し、Nrf2 が活性化することを見出した。このリン酸化は選択的オートファジー誘導時、つまり p62 が変性ミトコンドリアや細胞内侵入細菌に局在した時に観察された。すなわち、選択的オートファジーと Keap1-Nrf2 システムが連動することを意味する⁶。本講演では、メタボローム解析から見えてきた「選択的オートファジーと Keap1-Nrf2 システム連動機構の異常による糖代謝再変動とそれを起因とした腫瘍増殖」についても紹介したい。

¹Mizushima N, and Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147, 728-741 (2011)

²Komatsu M, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell* 131: 1149-1163 (2007)

³Komatsu M, et al. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol* 12: 213-223 (2010)

⁴Inami Y, et al. Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol* 193: 275 (2011)

⁵Takamura A, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev* 25:795-800 (2011)

⁶Ichimura Y, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell* 51: 618-631 (2013)