

器官・細胞生理学

《生理学第二講座》

担当教授



小松 雅明

スタッフ

- 《先任准教授》 一村義信
- 《准教授》 渡邊マキノ
- 《講師》 森下英晃
- 《助教》 蔭山俊 / 石村亮輔 / 船越智子



▶ 主な研究テーマ

- 1 選択的オートファジーの分子機構の解明
- 2 高等動物オートファジーの病態生理の解明
- 3 Ufm1 システムの包括的研究

▶ 主な研究内容

オートファジーは細胞成分をオートファゴソームにより隔離、リソソームへ輸送、そして分解するシステムです。オートファジーの生理機能は大きく分けて二つ、“細胞内品質管理”と“細胞への栄養供給”と考えられてきました。しかし、近年のオートファジー研究の爆発的發展を背景にオートファジーが遺伝情報の維持機構、分化や環境変化に伴う細胞制御、幹細胞の維持・分化、そして老化抑制に深く関与することが明らかになってきました。即ち、オートファジーは生命の謎を解くキープレイヤーであると共に高齢化社会における健康を守るための重要な生体監視システムであることが判明しました。しかし、このような生命の根幹に関わる事象の制御は基本的なオートファジーの生理作用だけでは説明できません。これまでに小松研ではオートファジーの生理機能を個体レベルで解析する (J Cell Biol 2005, Nature 2006, PNAS 2007) とともに、オートファジーの一部には**選択性がある** (Cell 2007) こと、また、**選択的オートファジーと共役したシグナル伝達機構が存在** (Nat Cell Biol 2010, Mol Cell 2013, Nat Commun 2016, 2019) することを明らかにしました。さらに、選択的基質は細胞内に濃縮 (液液相分離あるいはゲル化) し、オートファジーにより分解されることを見出しました (EMBO Rep 2020, Nat Commun 2021)。つまり、オートファジーは相分離あるいはゲル化したタンパク質群の選択的分解により、遺伝子発現や細胞内代謝、ひいては個体としての健康維持、老化抑制にまで働くと考えられます (右上図)。

小松研では、ゲノム上に残された最後のユビキチン様タンパク質修飾系 Ubiquitin-fold modifier 1 (Ufm1) システムの同定に成功しました (EMBO J 2004, J Biol Chem 2007, J Biol Chem 2010 など)。タンパク質の Ufm1 化の反応系に関わる分子群はいずれも酵母には存在せず、植物や後生動物以降に発生してきたことから、Ufm1 システムは多細胞生物が進化的に獲得した新しいタンパク質結合システムであり、高等生物において特異的な役割を担うと考えられます。実際、小松らはマウス遺伝学的解析により世界に先駆けて Ufm1 システムが**赤血球分化や神経発生に不可欠であること** (Nat Commun 2011, Am J Hum Genet 2016) や、小児てんかん性脳症患者の遺伝子解析から Ufm1、Uba5、Ufc1 をコードする**遺伝子変異が Ufm1 化の減弱を伴った遺伝性小児脳症をきたすこと** (Am J Hum Genet 2016, Brain 2019 など) を見出しました (右下図)。

オートファジーの生理機能に関する研究



新しいユビキチン様修飾系: Ufm1 システムに関する研究

