



担当教授 小松 雅明

研究

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

スタッフ

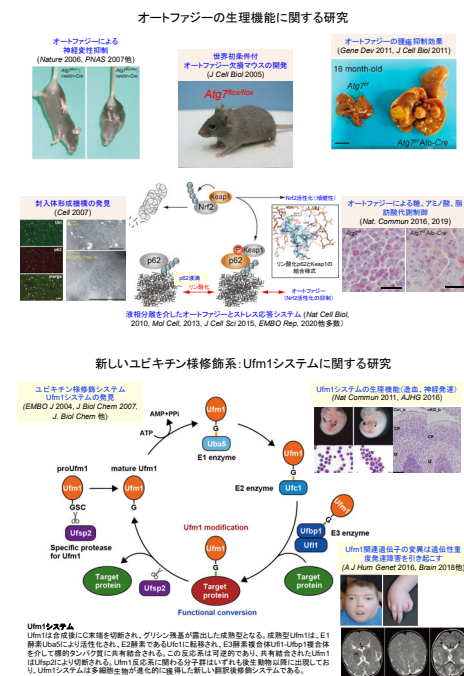
教授	小松雅明
先任准教授	一村義信
准教授	渡邊マキノ
講師	森下英晃
助教	蔭山俊、石村亮輔、船越智子

2020年9月1日現在

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* in press)。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)。





Chief Professor **Masaaki Komatsu**

Research

Main Research Subjects

- 1. Molecular mechanism of selective autophagy
- 2. Physiological role of mammalian autophagy
- 3. ER-phagy mediated by the Ufm1-system

Staff

Professor	Masaaki Komatsu
Senior Associate Professor	Yoshinobu Ichimura
Associate Professor	Makino Watanabe
Lecturer	Hideaki Morishita
Assistant Professor	Shun Kageyama, Ryosuke Ishimura, Tomoko Ishii

2020年9月1日現在

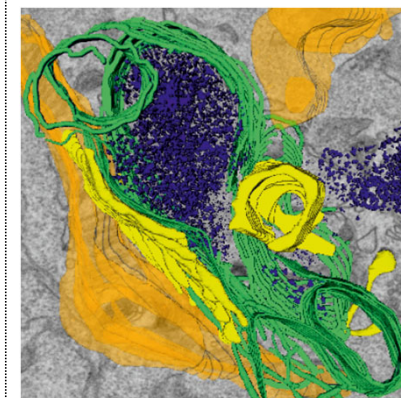
Research Highlights

Though autophagy has been generally considered to be a non-selective degradation pathway, autophagy pathway has selectivity. It has become clear that soluble proteins, liquid-liquid phase separated granules, aggregates, nucleic acids, and organelles such as mitochondria and the endoplasmic reticulum are selectively recognized, sequestered and degraded. Like the ubiquitin-proteasome system, such selective degradation through autophagy is becoming clear to be involved in various vital events such as cellular differentiation, stem cell homeostasis and anti-aging. We aim to clarify the molecular mechanism of selective autophagy as well as the physiological roles in mammals.

Selected publications

1. Kageyama S,...*Komatsu M. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. **Nat Commun.** In press.
2. Sánchez-Martín P,...*Komatsu M. NBR1-mediated p62-liquid droplets enhance the Keap1-Nrf2 system. **EMBO Rep.** 2020 Jan 9:e48902.
3. Saito T,...*Komatsu M. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. **Nat Commun.** 2019 Apr 5;10(1):1567.
4. Ueno T, *Komatsu M. Autophagy in the liver: functions in health and disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 2017 Mar;14(3):170-184.
5. *Mizushima N, *Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. **Cell.** 2011 Nov 11;147(4):728-41.

Blue: p62-liquid droplet
Green: autophagosome
Yellow: ER



Ultrastructure and three-dimensional models of autophagic membranes around p62-liquid droplet. Provided by Eeva-Liisa Eskelinen (Univ of Turku).

2020年（令和2年） 研究業績

講座名：生理学第二講座

所属長名：小松 雅明

区分	番号	学位論文	全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文原著	1		Yuichi Tomiki, Tsutomu Suzuki, Hiroo Wada, Makino Watanabe, Miwa Sekine, Takao Okada, Medical Specoalties Selected by Graduates of Juntendo University, 2020; 66 (6),: 519-526	
英文原著	2		Cabrera-Serrano M, Coote DJ, Azmanov D, Goullee H, Andersen E, McLean C, Davis M, Ishimura R, Stark Z, Vallat JM, Komatsu M, Kornberg A, Ryan M, Laing NG, Ravenscroft G. A homozygous UBA5 pathogenic variant causes a fatal congenital neuropathy. J Med Genet. 2020 Dec;57(12):835-842. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106496. Epub 2020 Mar 16.	○
英文原著	3		Sánchez-Martín P, Sou YS, Kageyama S, Koike M, Waguri S, Komatsu M. NBR1-mediated p62-liquid droplets enhance the Keap1-Nrf2 system. EMBO Rep. 2020 Mar 4;21(3):e48902. doi: 10.15252/embr.201948902. Epub 2020 Jan 9.	
英文原著	4		Yasuda D, Ohe T, Takahashi K, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Ichimura Y, Komatsu M, Yamamoto M, Nagano T, Mashino T. Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line. Free Radic Res. 2020 Mar 30:1-13. doi: 10.1080/10715762.2020.1732955.	
英文原著	5		Nakamura S, Shigeyama S, Minami S, Shima T, Akayama S, Matsuda T, Esposito A, Napolitano G, Kuma A, Namba-Hamano T, Nakamura J, Yamamoto K, Sasai M, Tokumura A, Miyamoto M, Oe Y, Fujita T, Terawaki S, Takahashi A, Hamasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Komatsu M, Nagai T, Takabatake Y, Xu H, Isaka Y, Ballabio A, Yoshimori T. LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury. Nat Cell Biol. 2020 Oct;22(10):1252-1263. doi: 10.1038/s41556-020-00583-9. Epub 2020 Sep 28.	
英文原著	6		Aragonès G, Dasuri K, Olukorede 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-Martín H, Rodríguez-Navarro JA, Du XL, Brownlee MA, Bejarano E, Taylor A. Autophagic receptor p62 protects against glycation-derived toxicity and enhances viability. Aging Cell. 2020 Nov;19(11):e13257. doi: 10.1111/accel.13257. Epub 2020 Nov 4.	○
区分	番号		全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文総説	1		Ueno T, Komatsu M. Monitoring Autophagy Flux and Activity: Principles and Applications. Bioessays. 2020 Nov;42(11):e2000122. doi: 10.1002/bies.202000122. Epub 2020 Aug 26.	

区分	番号	発表者名,発表タイトル(題目・演題・課題等),学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1	Shun Kageyama, Sigurdur Gudmundsson, Yu-Shin Sou, Yoshinobu Ichimura, Naoki Tamura, Saiko Kazuno, Takashi Ueno, Yoshiki Miura, Daisuke Noshiro, Manabu Abe, Tsunehiro Mizushima, Nobuaki Miura, Shujiro Okuda, Hozumi Motohashi, Jin-A Lee, Kenji Sakimura, Tomoyuki Ohe, Nobuo N. Noda, Satoshi Waguri, Eeva-Liisa Eskelinen, Masaaki Komatsu, p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and antioxidative stress response. KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease, Web開催、2020年10月6日,7日	○
国際学会発表	2	Ishimura R, El-Gowily A. H., Noda NN, Komatsu M, E3-ligase for the UFM1-system acts as an adaptor for ER-phagy, KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease, Web開催, 2020年10月6日,7日	
区分	番号	全著者名,論文名,掲載誌名,掲載年;巻(号):ページ番号	国際共同
和文総説	1	渡邊マキノ, 家崎貴文,ビデオ会議システムを用いた生理学実習 - 順天堂大学保健医療学部での試み-, 日本生理学雑誌, 2020; 82(4):69-74	
和文総説	2	一村義信, 小松雅明,「ユビキチン介在性選択的オートファジー」医学のあゆみ, 2020;272(9):777-781	
和文総説	3	一村義信, 小松雅明,「オートファジーとがん」医学のあゆみ, 2020;272(9):893-898	
和文総説	4	杉浦悠毅, 小松雅明,「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」医学のあゆみ, 2020;272(9):951-957	
和文総説	5	一村義信, 小松雅明,「メタボローム, リピドーム解析からみえてきたオートファジーの生理機能」メタボローム解析 UPDATE 2020:61-67	
和文総説	6	森下英晃, オートファジー関連因子の非オートファジー機能, 医学のあゆみ, 2020; 272 (9): 737-744	
区分	番号	全著者名,書籍名,出版社名, 出版年, ページ番号等	国際共同
和文著書	1	天賀谷隆、生井明浩、岡輝明、小澤秀樹、掛田崇寛、北井啓勝、橘田昌也、小林靖、近藤朗、齋藤益子、坂井恵子、貞升健志、関由香里、染谷奈々子、高橋美和、武田利和、武田美津代、田中良明、塚本尚子、戸田和正、中村威、長谷川万希子、林田綾子、深山治久、福井里佳、古瀬みどり、松井希代子、松本一宏、溝田淳、宮木孝昌、棟久恭子、森田雅之、柳井広之、山口みのり、吉野公二、脇野幸太郎、渡邊マキノ,2021年度版准看護師試験問題集,医学書院,2020	
区分	番号	講演者名,講演タイトル,学会名,場所,発表年月日等	国際共同
特別講演・招待講演	1	小松雅明,Selective turnover of p62/SQSTM1 by autophagy:The molecular mechanism and physiological significance,International Conference on Autophagy and Lysosomes,Indian Institute of Sience Bangalore,India,2020年1月15日	

特別講演・招待講演	2	Masaaki Komatsu, ER-phagy Mediated by the Ufm1-System, KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease,WEB開催, 2020年10月6日	
特別講演・招待講演	3	小松雅明,Ufm1 介在性 ER-phagy の分子機構,第2回新学術領域研究「マルチモードオートファジー」班会議,WEB開催,2020年10月27日	
特別講演・招待講演	4	小松雅明,Autophagy and the Ufm1-system,Autophagy India Network webinar lecture series2020,WEB開催,2020年11月4日	
区分	番号	研究者名, 活動の名称 (執筆、出演、受賞等), 執筆や出演の媒体 (賞の主催者等), 年月日等	国際共同
その他 (広報活動を含む)	1	小松雅明、Highly Cited Researchers 2020、Clarivate Analytics社、2020年11月18日	
その他 (広報活動を含む)	2	小松雅明「北から南から,巡り巡って: 順天堂大学医学部生理学第2講座より」生化学,2020, 92(2):278-279	
その他 (広報活動を含む)	3	小松雅明、藤本豊土、綿田裕孝、武田科学振興財団 特定研究助成	
その他 (広報活動を含む)	4	Masaaki Komatsu, KEYSTONE SYMPOSIA Autophagy: Mechanisms and Disease, Orgnaizer, Oct. 4-8, 2020	