



担当教授 小松 雅明

## 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

## 研究

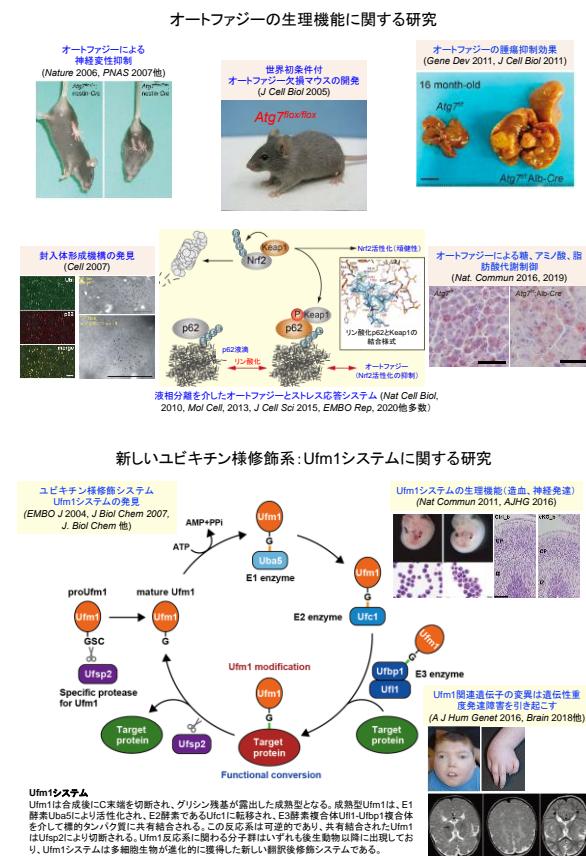
### 主な研究テーマ

- 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

### 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

## Members

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

### Main Research Subjects

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

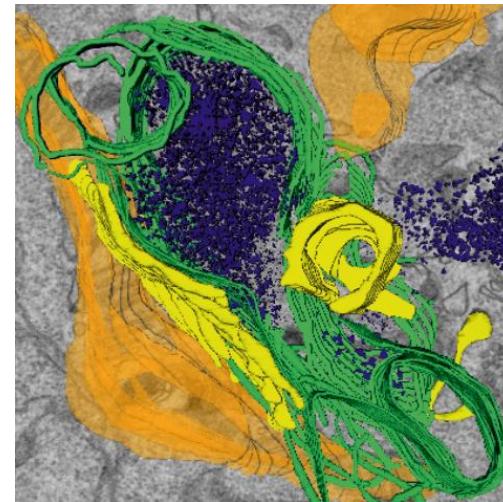
### Research Highlights

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).

2019年（平成31・令和元年） 研究業績

講座名：器官・細胞生理学

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		Saito T, Kuma A, Sugiura Y, Ichimura Y, Obata M, Kitamura H, Okuda S, Lee HC, Ikeda K, Kanegae Y, Saito I, Auwerx J, Motohashi H, Suematsu M, Soga T, Yokomizo T, Waguri S, Mizushima N, Komatsu M., Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1., Nat Commun., 2019; 10:1567.	
英文原著	2		Saito T., Kuma A., Sugiura Y., Ichimura Y., Obata M., Kitamura H., Okuda S., Lee H.C., Ikeda K., Kanegae Y., Saito I., Auwerx J., Motohashi H., Suematsu M., Soga T., Yokomizo T., Waguri S., Mizushima N., Komatsu M. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. Nat Commun 2019;10(1):1567.	
英文原著	3		Tamura N., Kageyama S., Komatsu M., Waguri S. Hyperosmotic Stress Induces Unconventional Autophagy Independent of the Ulk1 Complex. Mol Cell Biol 2019;39(16).	
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		Takafumi Iesaki and Makino Watanabe; Elevation of Diastolic Blood Pressure and Reduction of Vascular Contraction in Magnesium Deficient Rat Model. 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, Italy, June 21-24, 2019	
国際学会発表	2		Komatsu M.Selective turnover of p62-liquid droplets through autophagy.Asian Pacific Prion Symposium 2019, 理研鈴木梅太郎ホール,Oct 3, 2019	
国際学会発表	3		Ishimura R, Sakai S, Hasegawa A, Tamura N, Obata M, Abe M, Kageyama S, Sakimura K, Narita I, Waguri S, Shimizu R and Komatsu M. A synergistic effect of Atg2b and Gskip on the maintenance of hematopoietic stem cells. 2019 9th International Symposium on Autophagy. Taipei, Taiwan, Nov 3-7, 2019	
国際学会発表	4		Komatsu M.Selective turnover of p62-bodies through autophagy.2019 9th International Symposium on Autophagy. Taipei, Taiwan, Nov 3-7, 2019	
国際学会発表	5		Komatsu M.Selective turnover of p62-bodies through autophagy.Seoul National University Bioscience Symposium.Seoul, Korea,Dec 3,2019	
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		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", 医学のあゆみ, 2019; 270: 437-443	
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		渡邊マキノ他 (39名) , 2020年度版准看護師試験問題集 別冊 解答と解説, 医学書院, 2019年, 1-53	

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
国内学会発表	1	蔭山俊、Sigurdur Gudmundsson、一村義信、野田展生、和栗聡、Eeva-Liisa Eskelinen、小松雅明,p62/SQSTM1液滴のオートファジー,第92回日本生化学会大会,パシフィック横浜,2019年9月18日	○
国内学会発表	2	蔭山俊、Sánchez-Martín Pablo、小松雅明,Nbr1 modulates the activation of the p62-Keap1-Nrf2 pathway during oxidative stress,第12回オートファジー研究会 第1回新学術領域研究「マルチモードオートファジー」班会議,つま恋リゾート彩の郷,2019年10月24~26日	
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 Autophagy Regulates Lipid-oxidation,2019 Asia Pacific Association for Study of Liver (APASL) meeting in Manila,Philippines,2019年2月21日	
特別講演・招待講演	2	小松雅明,選択的オートファジーによる転写制御,第66回日本実験動物学会,福岡国際会議場,2019年5月16日	
特別講演・招待講演	3	小松雅明,オートファジーと癌:両刃の剣,第31回文京脳腫瘍研究会,東京ガーデンパレス,2019年7月1日	
特別講演・招待講演	4	小松雅明,選択的マクロオートファジー,分子から生理機能まで,第92回日本生化学会大会,パシフィック横浜,2019年9月18日	
特別講演・招待講演	5	小松雅明,オートファジー、選択性が生む細胞制御機構,第19回お茶の水眼アレルギー研究会,東京ガーデンパレス,2019年10月2日	
特別講演・招待講演	6	小松雅明,Selective turnover of p62-liquid droplets through autophagy,Asian Pacific Society of Prion Symposium,理化学研究所,2019年10月3日	
特別講演・招待講演	7	小松雅明,Molecular mechanism of selective turnover of p62-liquid droplets,the 9th International Symposium on Autophagy,台湾,2019年11月6日	
特別講演・招待講演	8	小松雅明,選択的マクロオートファジー,分子から生理機能まで,第4回抗酸菌研究会,国立感染症研究所,2019年11月16日	
特別講演・招待講演	9	小松雅明,選択的マクロオートファジー,分子から生理機能まで,Science Pioneers Consortium2019,上原記念ホール,2019年12月21日	