

拡大する選択的オートファジーによる細胞制御

小松 雅明

オートファジーは液胞あるいはリソソームにおいて自己成分を分解する経路の総称である。複数あるオートファジー経路のうちオートファゴソーム形成を伴うマクロオートファジーの研究が最も進んでいる。一般にオートファジーは非選択的分解経路と考えられてきたが、マクロオートファジーをはじめすべてのオートファジー経路が可溶性タンパク質、液-液相分離した顆粒、凝集体、核酸さらには細胞小器官（オルガネラ）をも選択的に認識、隔離、分解することが明らかになり、その生理作用が注目されている。本稿では、まずマクロオートファジーによる選択的基質分解機構を概説し、後半に著者らが最近見いだしたマクロオートファジーによる可溶性タンパク質p62/SQSTM1とNCoR1の選択的分解とその生理作用、ストレス応答機構と細胞内代謝制御について紹介する。

1. はじめに

栄養飢餓誘導型のマクロオートファジーでは無作為に細胞質成分を分解すると考えられている一方、ある状況下では特定の積み荷（カーゴ）をオートファゴソームが選択的に認識、隔離、分解する。後者は選択的マクロオートファジーと呼ばれ、特定の可溶性タンパク質、タンパク質凝集体、不要なオルガネラ、病原性細菌を分解することで細胞の恒常性維持に貢献している¹⁾。通常のオートファジーと選択的オートファジーにおけるオートファゴソーム膜形成の分子機構は共通であると考えられるが、選択的オートファジーではストレスに応じた「各カーゴの標識」や「受容体タンパク質」により選択性が担保される²⁾。「各カーゴの標識」とは、カーゴのユビキチン化や受容体タンパク質のカーゴへの局在化を意味する。一方、「受容体タンパク質」は、カーゴとオートファゴソーム局在タンパク質LC3ないしはGABARAPファミリーに結合するタンパク質

群を指す。受容体タンパク質は、カーゴのユビキチン鎖を認識するユビキチン結合型受容体タンパク質と分解カーゴ上に局在するカーゴ局在型受容体タンパク質の二つに分けられる²⁾（図1）。いずれのタイプの受容体タンパク質もLC3相互作用領域（LC3-interacting region：LIR）あるいはGABARAP相互作用領域（GABARAP-interacting motif：GIM）を有しており、オートファゴソーム膜に局在するLC3ないしはGABARAPファミリーに、あるいは両ファミリーに直接結合する³⁻⁷⁾（図1）。LIRの翻訳後修飾による制御も存在する。細胞内侵入細菌やミトコンドリアの受容体タンパク質であるOptineurinやNix/Bnip3Lは、LIRの直前に存在するセリン残基のリン酸化によりLC3との相互作用が増強する^{8,9)}。また、LC3ないしはGABARAPに特異的に結合する受容体タンパク質も同定されており、LC3のホモログに使い分けがあることもわかってきた³⁻⁷⁾。しかし、哺乳動物Atg8ホモログをすべて欠損したHeLa細胞においても、脱分極したミトコンドリアをオートファゴソームが隔離する像が観察されている¹⁰⁾。このことは、少なくともマイトファジーにおいては受容体タンパク質群とLC3ないしはGABARAPとの相互作用は必須でないことを意味する。受容体タンパク質のいくつかはオートファゴソーム形成に必須な上流因子FIP200との相互作用も知られており^{11,12)}、LC3やGABARAPとの相互作用は補完的な役割を担う可能性も残る。本稿では、マルチモードオートファジーのうちマクロオートファジーによる可溶性タンパク質の選択的分解に焦点をあて、その生理作用について著者らの最近の研究成果を中心に紹介する。

順天堂大学医学部生理学第二講座（〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1）

Intracellular mechanisms regulated by selective macroautophagy
Masaaki Komatsu (Department of Physiology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku Tokyo 113-8421, Japan)

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910595

© 2019 公益社団法人日本生化学会

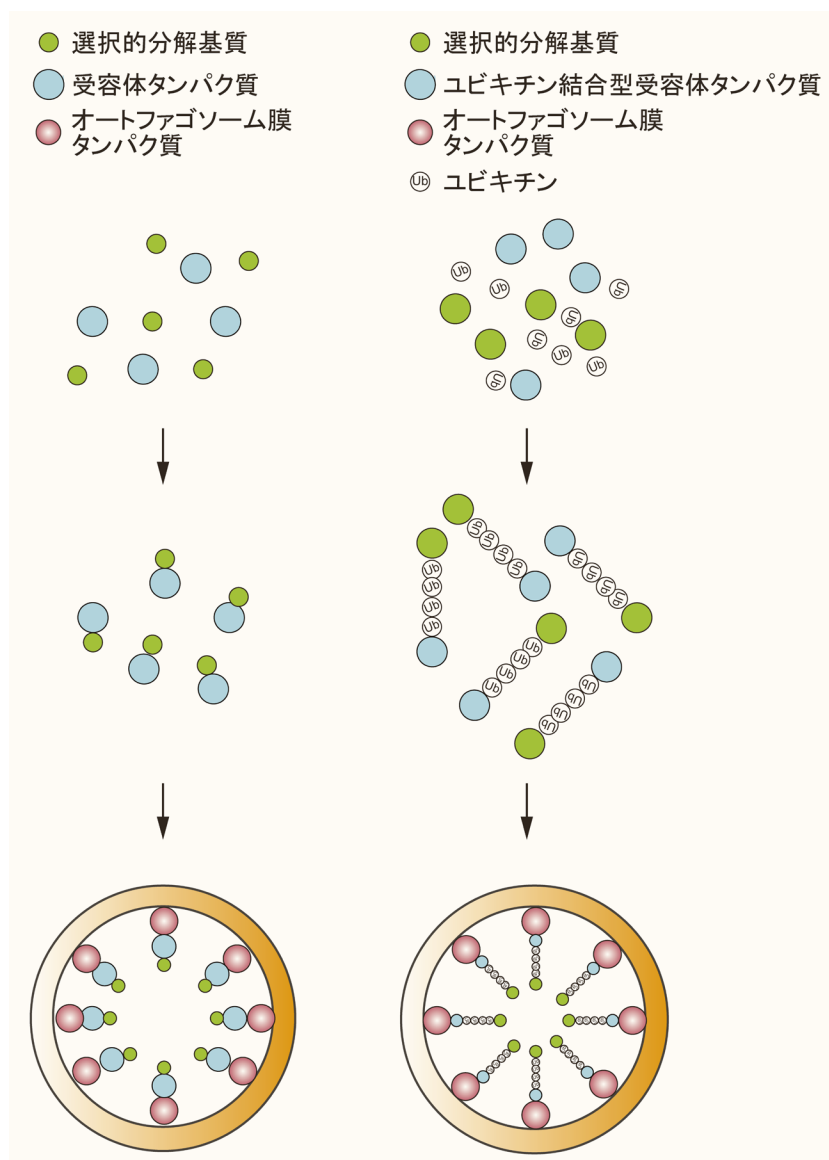


図1 選択的マクロオートファジーの分子機構

選択的マクロオートファジーの受容体タンパク質は、分解基質上に局在するカーゴ局在型受容体（左図）と分解基質のユビキチン鎖を認識するユビキチン結合型受容体（右図）の二つに分けられる。両タイプの受容体ともにオートファゴソーム膜に局在するLC3ないしはGABARAPファミリーに、あるいは両ファミリーに直接結合する。

2. p62/SQSTM1分解：液-液相分離, Nrf2, マクロオートファジー

タンパク質やRNA分子の間に働く物理的な力が、分子を互いに引き離したり引き寄せたりする場合がある。分子の濃度が特定の値に達すると、あるいは修飾により結合価が増えたと液-液相分離（liquid-liquid phase-separation）が起こり、類似成分が集まって濃縮し、反応の速度を上げたり、望ましくない分子を隔離したりできるようになる。このような構造体は、液体様の性質を備えていることから液滴（liquid droplet）と呼ばれ、その内部は流動性と生化学反応が維持されている可逆的な構造体である¹³⁾。細胞内にはストレス顆粒、生殖顆粒や核小体など多数の液滴が存在しており、環境の変化といった外乱の影響によって変化

することを阻止する内的な仕組み、つまりロバストネスを制御する。多くのタンパク質が分離もしくは凝縮した液滴ではその内容物の濃度が高くなっており、さまざまな生化学的反応が効率よく進んでいる¹⁴⁾。したがって、過剰あるいは異常な液滴は速やかに分散あるいは分解される必要がある。液滴はオルガネラに匹敵する大きさであり、しばしばmembrane-less organelles (MLOs) と呼ばれる¹⁵⁾。液滴は融合を繰り返す動的な球状構造体であり、その合理的な典型例としてオートファジー経路による分解がある。事実、液滴であるストレス顆粒や生殖顆粒はオートファジーにより分解される（佐藤らの稿）^{16, 17)}。一方、オートファジーの不全は液滴がゲルあるいは不溶化したと考えられるユビキチン陽性の凝集体形成を伴った神経変性疾患や肝腫瘍といったさまざまな疾患を起こす¹⁸⁾。

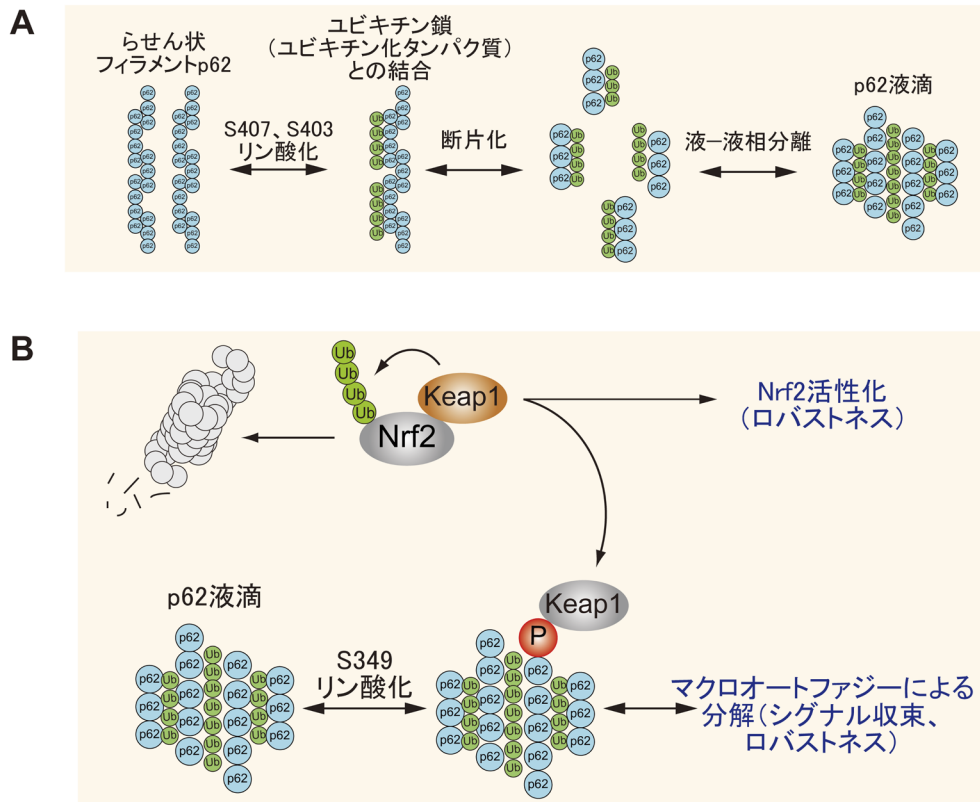


図2 p62の液-液相分離とそれに付随したNrf2活性化

(A)通常条件下, p62はらせん状フィラメントとして存在する。p62のUBAドメイン内のS407がリン酸化されると, UBAドメインの自己会合が阻害される。続いてS403のリン酸化がユビキチン鎖とp62との結合を促し, その結果p62フィラメントは断片化する。断片化したp62フィラメントは, 相分離し, 液滴となる。(B)液滴内のp62のS349がリン酸化されるとKeap1がp62と結合し, Nrf2が活性化される。最終的には, p62はユビキチン化タンパク質, Keap1とともにマクロオートファジーにより分解される。

最も代表的なオートファジー選択的分解基質p62/SQSTM1 (以降はp62と省略)はユビキチン化タンパク質と結合することで液-液相分離を起こす^{19, 20)} (図2A)。通常状態では, p62は, UBAドメインどうしの会合によりユビキチン鎖と相互作用ができない^{21, 22)}。また, N末端のPB1ドメインに存在する7番目のリシン残基と69番目のアスパラギン酸の間の静電的相互作用によるhead-to-tailの自己相互作用によりらせん状フィラメントを形成している²³⁾ (図2A)。プロテオスターシス (タンパク質恒常性維持機構) の異常などに応じてp62のUBAドメイン内の407番目のセリン残基がULK1によりリン酸化されると, UBAドメインどうしの会合が解除されユビキチン鎖と結合可能となる²⁴⁾。その後, ULK1, カゼインキナーゼ2またはTANK結合キナーゼ1により403番目のセリン残基がリン酸化されると, p62とユビキチン鎖との結合が増強する²⁴⁻²⁷⁾ (図2A)。ユビキチン鎖の結合によりp62のらせん状フィラメントは断片化し, 液体様の性質を維持したまま細胞質内に濃縮 (相分離) する^{19, 20)} (図2A)。最終的に, 相分離したp62の境界面に沿って隔離膜が形成され, LC3との相互作用依存的にオートファジーにより分解されると考えられる。このLC3との結合に先立って, p62はLIR近傍のセリン残基のリン酸化依存的にFIP200と結合するら

しい¹¹⁾。この結合はLC3の結合と相互排他的であることから, FIP200の結合が解除されてからLC3への結合が起こると考えられる。興味深いことに, p62と同様のドメイン構造を持つ受容体タンパク質NBR1の存在下でp62の相分離が促進される。おそらく, p62フィラメント断片が相分離する過程においてNBR1はp62に作用すると考えられる²⁰⁾。

著者らは, プロテオスターシスの異常など選択的マクロオートファジー誘導時にp62の349番目のセリン残基 (S349) がリン酸化されるとp62とCullin 3型ユビキチンリガーゼのアダプタータンパク質Keap1とが直接に相互作用すること, その結果, Keap1の標的である酸化ストレス応答のマスター転写因子であるNrf2が安定化して核内に移動し, 抗酸化タンパク質の遺伝子発現を統一的に誘導することを見いだした²⁸⁻³¹⁾ (図2B)。これはさまざまな内乱・外乱にもかかわらず機能を維持できる内的な仕組み, つまり細胞のロバストネスの一種といえる。p62とKeap1複合体はオートファジーカーゴとともにマクロオートファジー依存的に分解され, Nrf2活性化のシグナルをシャットダウンすると考えられる^{32, 33)} (図2B)。

p62は最も代表的なマクロオートファジー選択的分解基質であり, マクロオートファジーの障害により著しく蓄

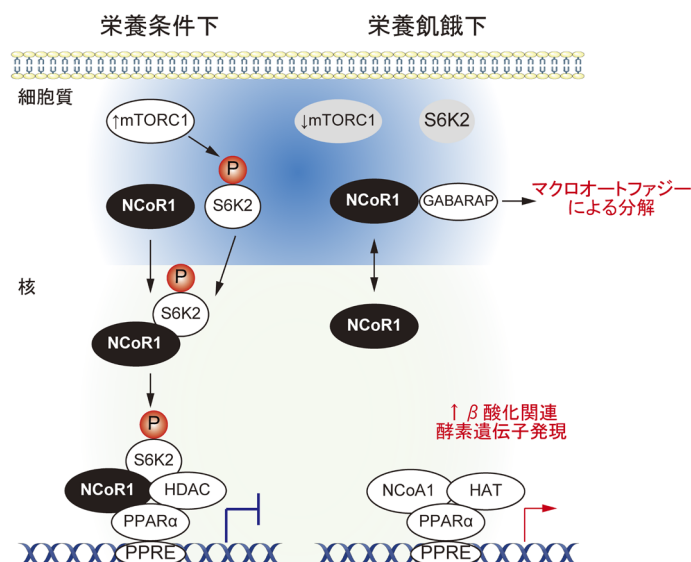


図3 選択的マクロオートファジーによる脂肪酸代謝調節機構

栄養条件ではmTORC1によりS6K2がリン酸化され、NCoR1とリン酸化S6K2からなる複合体を形成し、核内に移行する。核内に移行したNCoR1はPPAR α をはじめとした核内受容体と結合するとともにヒストン脱アセチル化酵素とも結合し、核内受容体の標的遺伝子のエンハンサー領域の脱アセチル化を促進することで標的遺伝子の発現を抑制する。栄養飢餓によりmTORC1活性が阻害されると、S6K2のリン酸化が抑制され、NCoR1は細胞質に移行する。その結果、NCoR1とNCoA1が入れ替わり、NCoA1に結合するヒストンアセチル化酵素により核内受容体の標的遺伝子のエンハンサー領域のアセチル化が促進することで標的遺伝子の発現が誘導される。飢餓に応じたNCoR1の核外移行の制御だけでは不十分であり、マクロオートファジーによるNCoR1の分解がPPAR α の効率のよい活性化に必要と考えられる。NCoR1：nuclear receptor co-repressor 1, NCoA1：nuclear receptor co-activator 1, HDAC：histone deacetylase, HAT：histone acetylase, PPRE：peroxisome proliferator activation receptor response element.

積、凝集化するとともにNrf2を活性化する。重要なことに、p62タンパク質は神経変性疾患やアルコール性肝炎、脂肪肝や肝細胞がんなどの肝疾患で確認される封入体の主要構成成分でもある³⁴⁾。しかし、その病態生理的意義はまったく不明であった。著者らは、肝細胞がんを確認されるマロリー小体あるいは硝子体と呼ばれるp62陽性構造体³⁵⁾に注目し、肝細胞がんにおけるp62介在性Nrf2活性化の意義を調べた。S349がリン酸化されたp62を過剰に蓄積し、p62陽性構造体を有する肝細胞がん株Huh-1では恒常的にNrf2が活性化していた^{29, 36, 37)}。一方、ほとんどS349リン酸化p62を持たない別の肝細胞がん株Huh-7, JHH-1, HepG2ではNrf2の活性は低く保たれていた。Huh-7, JHH-1, HepG2にS349リン酸化模倣変異体p62 (p62 S349E)を発現させるとNrf2の活性化が確認された一方、そのような効果はHuh-1ではみられなかった³⁷⁾。近年、肺がんや食道がんなど固形腫瘍の症例においてNrf2が恒常的に活性化していることが報告され、それが予後不良因子であることも明らかになった³⁸⁾。恒常的に活性化したNrf2は、解毒系酵素群や抗酸化タンパク質をコードする遺伝子発現を強力に誘導することで酸化ストレスや抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性を増強する³⁸⁾。さらに、がん細胞においてグルコースやグルタミンの代謝を変化させて同化反応を促進することによりがん細胞の増殖に貢献する³⁹⁾。野生型p62, p62 S349Eあるいはリン酸化欠失変異体p62 (p62 S349A)を発現させたHuh-7のメタボローム解

析から、S349Eの発現によりUDP-グルコース、UDP-グルクロン酸、還元型グルタチオンが増加することがわかった³⁷⁾。¹³C₆グルコースを用いたトレーサー解析からp62 S349Eの発現により¹³C₆でラベルされたUDP-グルクロン酸の産生が、¹³C₅グルタミン酸を用いたトレーサー解析からp62 S349Eの発現により¹³C₅でラベルされた還元型グルタチオンの産生が、それぞれ上昇することがわかった³⁷⁾。このことはS349リン酸化p62を持つ肝細胞がんは、グルタチオン合成の促進により抗酸化能を、グルクロン酸抱合およびグルタチオン抱合能の上昇により薬剤耐性を獲得していることを示唆する。事実、Huh-7にp62 S349Eを過剰発現させるだけでソラフェニブやシスプラチンといった抗がん剤に耐性を示すようになった。一方、元来S349リン酸化p62を過剰に持つHuh-1細胞ではそのような効果は確認されなかった³⁷⁾。

3. NCoR1分解：細胞質移行，オートファジー，細胞内代謝

NCoR1 (nuclear receptor co-repressor 1) は、核内受容体とヒストン脱アセチル化酵素と相互作用し、ヒストンを脱アセチル化することで核内受容体PPAR α などの転写活性を抑制する⁴⁰⁾ (図3)。栄養条件下では、NCoR1はmTORC1によりリン酸化されたS6K2と複合体を形成して、核内に移行し、PPAR α をはじめとした核内受容体の

活性化を抑制している⁴¹⁾。そのため、PPAR α の標的遺伝子である β 酸化関連酵素をコードする遺伝子群の発現は低い。このとき、mTORC1によりオートファジーの上流因子ULK1もリン酸化され、オートファジーも抑制される^{42,43)}。栄養飢餓などの刺激によりmTORC1が不活性化すると、S6K2の脱リン酸化が起こりNCoR1は核外に移行する(図3)。その結果、NCoR1とNCoA1(nuclear receptor co-activator 1)が入れ替わり、NCoA1に結合するヒストンアセチル化酵素により核内受容体の標的遺伝子のエンハンサー領域のアセチル化が促進され、標的遺伝子の発現が誘導される^{40,44)}(Korzus et al., 1998; Perissi et al., 2010)(図3)。著者らは、NCoR1はGABARAPとの結合に必須なGIMを持ち、GABARAPとの結合依存的にマクロオートファジーにより分解されることを見いだした⁶⁾。オートファジー関連遺伝子ATG7を欠失させた肝がん細胞株HepG2は、核および細胞質においてNCoR1を過剰蓄積し、PPAR α の標的遺伝子であるCPT1AやCPT2のエンハンサー領域のヒストン脱アセチル化が亢進、栄養飢餓に応じたPPAR α の標的遺伝子群の発現誘導が顕著に抑制されていた⁶⁾。このことは、飢餓に応じたNCoR1の核外移行の制御だけでは不十分であり、マクロオートファジーによるNCoR1の分解がPPAR α の効率のよい活性化に必須なことを意味する。肝臓特異的Atg7あるいはAtg5欠損マウス肝臓を用いたリポドーム解析から、オートファジーの抑制が長鎖アシルカルニチンの蓄積を伴うことがわかった⁶⁾。さらに、安定同位体の¹³Cでラベルされたパルミチン酸を取り込ませたマウスのメタボローム解析から、コントロールマウス肝臓に比し肝臓特異的Atg5欠損マウス肝臓では飢餓に応じた¹³Cラベルされた β -ヒドロキシ酪酸(ケトン体の一種)がほとんど産生されないことがわかった⁶⁾。これらのことは、マクロオートファジー欠損肝臓では、飢餓に応じた β 酸化が抑制されていることを意味する。ほぼ同様の結果がマクロオートファジー抑制を伴う肝特異的Vps15欠損マウスでも観察された⁴⁵⁾。以上をまとめると、マクロオートファジーは栄養飢餓に応じてグリコゲノリシスやリポリシスなど他の経路とともに栄養素を供給するだけでなく、NCoR1の分解を促進することでPPAR α 標的遺伝子のエンハンサー領域のヒストンのアセチル化を亢進させ、 β 酸化関連酵素をコードする遺伝子群の発現を誘導する。つまり、マクロオートファジーは β 酸化のための材料である脂肪酸を供給するとともに、それを利用する経路を同時に活性化すると考えられる。

4. おわりに

本稿では可溶性タンパク質のマクロオートファジーによる選択的分解の分子機構と生理作用について著者らの結果を中心に概説した。可溶性タンパク質のマクロオートファジー分解は、1分子の基質と結合した受容体タンパク質が、隔離膜に局在するLC3やGABARAPとの相互作用を

介して選択的あるいは優先的にオートファゴソームに取り込まれると想定される。たとえば、転写因子CRY1や核内受容体コリプレッサーNCoR1などがこれにあたる^{6,7)}。しかし、オートファゴソームは平均的な大きさのタンパク質であれば10万のタンパク質を一度に取り込めることを考慮すると、この分解系はきわめて効率が悪い。おそらく多くのマクロオートファジーにより選択的に分解される可溶性タンパク質はp62のように液-液相分離するか、液-液相分離するタンパク質のクライアントタンパク質(たとえばp62の場合のクライアントタンパク質NBR1)なのであろう。今後、オートファジーにより選択的に分解される可溶性タンパク質の同定、およびその液-液相分離能、もし液-液相分離するのであればその生理機能の解明が重要であろう。

文 献

- 1) Gatica, D., Lahiri, V., & Klionsky, D.J. (2018) Cargo recognition and degradation by selective autophagy. *Nat. Cell Biol.*, **20**, 233-242.
- 2) Khaminets, A., Behl, C., & Dikic, I. (2016) Ubiquitin-dependent and independent signals in selective autophagy. *Trends Cell Biol.*, **26**, 6-16.
- 3) Birgisdottir, A.B., Lamark, T., & Johansen, T. (2013) The LIR motif-crucial for selective autophagy. *J. Cell Sci.*, **126**, 3237-3247.
- 4) Lamark, T., Kirkin, V., Dikic, I., & Johansen, T. (2009) NBR1 and p62 as cargo receptors for selective autophagy of ubiquitinated targets. *Cell Cycle*, **8**, 1986-1990.
- 5) Rogov, V.V., Stolz, A., Ravichandran, A.C., Rios-Szwed, D.O., Suzuki, H., Kniss, A., Löhner, F., Wakatsuki, S., Dötsch, V., Dikic, I., et al. (2017) Structural and functional analysis of the GABARAP interaction motif (GIM). *EMBO Rep.*, **18**, 1382-1396.
- 6) Saito, T., Kuma, A., Sugiura, Y., Ichimura, Y., Obata, M., Kitamura, H., Okuda, S., Lee, H.C., Ikeda, K., Kanegae, Y., et al. (2019) Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat. Commun.*, **10**, 1567.
- 7) Toledo, M., Batista-Gonzalez, A., Merheb, E., Aoun, M.L., Tarabra, E., Feng, D., Sarparanta, J., Merlo, P., Botrè, F., Schwartz, G.J., et al. (2018) Autophagy regulates the liver clock and glucose metabolism by degrading CRY1. *Cell Metab.*, **28**, 268-281.e4.
- 8) Rogov, V.V., Suzuki, H., Marinkovic, M., Lang, V., Kato, R., Kawasaki, M., Buljubašić, M., Šprung, M., Rogova, N., Wakatsuki, S., et al. (2017) Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins. *Sci. Rep.*, **7**, 1131.
- 9) Wild, P., Farhan, H., McEwan, D.G., Wagner, S., Rogov, V.V., Brady, N.R., Richter, B., Korac, J., Waidmann, O., Choudhary, C., et al. (2011) Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science*, **333**, 228-233.
- 10) Nguyen, T.N., Padman, B.S., Usher, J., Oorschot, V., Ramm, G., & Lazarou, M. (2016) Atg8 family LC3/GABARAP proteins are crucial for autophagosome-lysosome fusion but not autophagosome formation during PINK1/Parkin mitophagy and starvation. *J. Cell Biol.*, **215**, 857-874.
- 11) Turco, E., Witt, M., Abert, C., Bock-Bierbaum, T., Su, M.Y., Trapanone, R., Sztacho, M., Danieli, A., Shi, X., Zaffagnini, G., et al. (2019) FIP200 Claw Domain Binding to p62 Promotes Au-

- tophagosome Formation at Ubiquitin Condensates. *Mol. Cell*, **74**, 330–346.e11.
- 12) Vargas, J.N.S., Wang, C., Bunker, E., Hao, L., Maric, D., Schiavo, G., Randow, F., & Youle, R.J. (2019) Spatiotemporal control of ULK1 activation by NDP52 and TBK1 during selective autophagy. *Mol. Cell*, **74**, 347–362.e6.
 - 13) Dolgin, E. (2018) What lava lamps and vinaigrette can teach us about cell biology. *Nature*, **555**, 300–302.
 - 14) Banani, S.F., Lee, H.O., Hyman, A.A., & Rosen, M.K. (2017) Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **18**, 285–298.
 - 15) Boeynaems, S., Alberti, S., Fawzi, N.L., Mittag, T., Polymenidou, M., Rousseau, F., Schymkowitz, J., Shorter, J., Wolozin, B., Van Den Bosch, L., et al. (2018) Protein phase separation: A new phase in cell biology. *Trends Cell Biol.*, **28**, 420–435.
 - 16) Buchan, J.R., Kolaitis, R.M., Taylor, J.P., & Parker, R. (2013) Eukaryotic stress granules are cleared by autophagy and Cdc48/VCP function. *Cell*, **153**, 1461–1474.
 - 17) Zhang, Y., Yan, L., Zhou, Z., Yang, P., Tian, E., Zhang, K., Zhao, Y., Li, Z., Song, B., Han, J., et al. (2009) SEPA-1 mediates the specific recognition and degradation of P granule components by autophagy in *C. elegans*. *Cell*, **136**, 308–321.
 - 18) Mizushima, N. & Komatsu, M. (2011) Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, **147**, 728–741.
 - 19) Sun, D., Wu, R., Zheng, J., Li, P., & Yu, L. (2018) Polyubiquitin chain-induced p62 phase separation drives autophagic cargo segregation. *Cell Res.*, **28**, 405–415.
 - 20) Zaffagnini, G., Savova, A., Danieli, A., Romanov, J., Tremel, S., Ebner, M., Peterbauer, T., Sztacho, M., Trapannone, R., Tarafder, A.K., et al. (2018) p62 filaments capture and present ubiquitinated cargos for autophagy. *EMBO J.*, **37**.
 - 21) Isogai, S., Morimoto, D., Arita, K., Unzai, S., Tenno, T., Hasegawa, J., Sou, Y.S., Komatsu, M., Tanaka, K., Shirakawa, M., et al. (2011) Crystal structure of the ubiquitin-associated (UBA) domain of p62 and its interaction with ubiquitin. *J. Biol. Chem.*, **286**, 31864–31874.
 - 22) Long, J., Garner, T.P., Pandya, M.J., Craven, C.J., Chen, P., Shaw, B., Williamson, M.P., Layfield, R., & Searle, M.S. (2010) Dimerisation of the UBA domain of p62 inhibits ubiquitin binding and regulates NF-kappaB signalling. *J. Mol. Biol.*, **396**, 178–194.
 - 23) Ciuffà, R., Lamark, T., Tarafder, A.K., Guesdon, A., Rybina, S., Hagen, W.J., Johansen, T., & Sachse, C. (2015) The selective autophagy receptor p62 forms a flexible filamentous helical scaffold. *Cell Rep.*, **11**, 748–758.
 - 24) Lim, J., Lachenmayer, M.L., Wu, S., Liu, W., Kundu, M., Wang, R., Komatsu, M., Oh, Y.J., Zhao, Y., & Yue, Z. (2015) Proteotoxic stress induces phosphorylation of p62/SQSTM1 by ULK1 to regulate selective autophagic clearance of protein aggregates. *PLoS Genet.*, **11**, e1004987.
 - 25) Matsumoto, G., Shimogori, T., Hattori, N., & Nukina, N. (2015) TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. *Hum. Mol. Genet.*, **24**, 4429–4442.
 - 26) Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M., Kurosawa, M., & Nukina, N. (2011) Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol. Cell*, **44**, 279–289.
 - 27) Pilli, M., Arko-Mensah, J., Ponpuak, M., Roberts, E., Master, S., Mandell, M.A., Dupont, N., Ornatowski, W., Jiang, S., Bradfute, S.B., et al. (2012) TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation. *Immunity*, **37**, 223–234.
 - 28) Fan, W., Tang, Z., Chen, D., Moughon, D., Ding, X., Chen, S., Zhu, M., & Zhong, Q. (2010) Keap1 facilitates p62-mediated ubiquitin aggregate clearance via autophagy. *Autophagy*, **6**, 614–621.
 - 29) Ichimura, Y., Waguri, S., Sou, Y.S., Kageyama, S., Hasegawa, J., Ishimura, R., Saito, T., Yang, Y., Kouno, T., Fukutomi, T., et al. (2013) Phosphorylation of p62 activates the Keap1–Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol. Cell*, **51**, 618–631.
 - 30) Komatsu, M., Kurokawa, H., Waguri, S., Taguchi, K., Kobayashi, A., Ichimura, Y., Sou, Y.S., Ueno, I., Sakamoto, A., Tong, K.I., et al. (2010) The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat. Cell Biol.*, **12**, 213–223.
 - 31) Lau, A., Wang, X.J., Zhao, F., Villeneuve, N.F., Wu, T., Jiang, T., Sun, Z., White, E., & Zhang, D.D. (2010) A noncanonical mechanism of Nrf2 activation by autophagy deficiency: direct interaction between Keap1 and p62. *Mol. Cell Biol.*, **30**, 3275–3285.
 - 32) Bae, S.H., Sung, S.H., Oh, S.Y., Lim, J.M., Lee, S.K., Park, Y.N., Lee, H.E., Kang, D., & Rhee, S.G. (2013) Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage. *Cell Metab.*, **17**, 73–84.
 - 33) Taguchi, K., Fujikawa, N., Komatsu, M., Ishii, T., Unno, M., Akaike, T., Motohashi, H., & Yamamoto, M. (2012) Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 13561–13566.
 - 34) Zatloukal, K., Stumptner, C., Fuchsichler, A., Heid, H., Schnoelzer, M., Kenner, L., Kleinert, R., Prinz, M., Aguzzi, A., & Denk, H. (2002) p62 Is a common component of cytoplasmic inclusions in protein aggregation diseases. *Am. J. Pathol.*, **160**, 255–263.
 - 35) Stumptner, C., Fuchsichler, A., Heid, H., Zatloukal, K., & Denk, H. (2002) Mallory body—a disease-associated type of sequestosome. *Hepatology*, **35**, 1053–1062.
 - 36) Inami, Y., Waguri, S., Sakamoto, A., Kouno, T., Nakada, K., Hino, O., Watanabe, S., Ando, J., Iwade, M., Yamamoto, M., et al. (2011) Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J. Cell Biol.*, **193**, 275–284.
 - 37) Saito, T., Ichimura, Y., Taguchi, K., Suzuki, T., Mizushima, T., Takagi, K., Hirose, Y., Nagahashi, M., Iso, T., Fukutomi, T., et al. (2016) p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat. Commun.*, **7**, 12030.
 - 38) Yamamoto, M., Kensler, T.W., & Motohashi, H. (2018) The KEAP1–NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. *Physiol. Rev.*, **98**, 1169–1203.
 - 39) Mitsuishi, Y., Taguchi, K., Kawatani, Y., Shibata, T., Nukiwa, T., Aburatani, H., Yamamoto, M., & Motohashi, H. (2012) Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell*, **22**, 66–79.
 - 40) Perissi, V., Jepsen, K., Glass, C.K., & Rosenfeld, M.G. (2010) Deconstructing repression: evolving models of co-repressor action. *Nat. Rev. Genet.*, **11**, 109–123.
 - 41) Sengupta, S., Peterson, T.R., Laplante, M., Oh, S., & Sabatini, D.M. (2010) mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature*, **468**, 1100–1104.
 - 42) Hosokawa, N., Hara, T., Kaizuka, T., Kishi, C., Takamura, A., Miura, Y., Iemura, S., Natsume, T., Takehana, K., Yamada, N., et al. (2009) Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1–Atg13–FIP200 complex required for autophagy. *Mol. Biol. Cell*, **20**, 1981–1991.
 - 43) Jung, C.H., Jun, C.B., Ro, S.H., Kim, Y.M., Otto, N.M., Cao, J., Kundu, M., & Kim, D.H. (2009) ULK–Atg13–FIP200 complexes

mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol. Biol. Cell*, **20**, 1992–2003.

- 44) Korzus, E., Torchia, J., Rose, D.W., Xu, L., Kurokawa, R., McInerney, E.M., Mullen, T.M., Glass, C.K., & Rosenfeld, M.G. (1998) Transcription factor-specific requirements for coactivators and their acetyltransferase functions. *Science*, **279**, 703–707.

- 45) Iershov, A., Nemazanyy, I., Alkhoury, C., Girard, M., Barth, E., Cagnard, N., Montagner, A., Chretien, D., Rugarli, E.I., Guillou, H., et al. (2019) The class 3 PI3K coordinates autophagy and mitochondrial lipid catabolism by controlling nuclear receptor PPAR- α . *Nat. Commun.*, **10**, 1566.



著者寸描

●小松 雅明 (こまつ まさあき)

順天堂大学医学部生理学第二講座教授。
医学博士。

■略歴 1972年新潟県に生る。95年明治大学農学部卒業。2010年東京都医学総合研究所タンパク質リサイクルプロジェクトプロジェクトリーダー。14年新潟大学

医学部分子遺伝学(旧生化学第一)教授。18年より現職。

■研究テーマと抱負 マクロオートファジーによる選択的基質分解の普遍的分子メカニズムや個々の選択的基質分解の生理的意義の解明を目指しています。バックグラウンドを問わず大学院生を広く募集しています。

■ウェブサイト https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labokikan_saibou/jpn/members/

■趣味 散策。