

課題番号: LS132
助成額: 139百万円

オートファジーの異常に伴う疾患の克服:健康社会実現へ向けて



ライフ・イノベーション

小松 雅明 Masaki Komatsu
公益財団法人東京都医学総合研究所生体分子先端研究分野 副参事研究員

生物・医学系

平成23年2月10日~平成25年6月27日 (補助事業廃止)

専門分野

分子細胞生物学

キーワード

代謝異常学 / 分子病態学 / 細胞内タンパク質分解 / 蛋白質分解 / オートファジー / ユビキチンプロテアソーム

WEBページ

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/bc1/welcome.html>

研究背景

わたしたちの体を構成している最も大切なパーツであるたんぱく質は「合成」と「分解」を繰り返している。このたんぱく質リサイクルシステムの主役であるオートファジーは、細胞の恒常性や個体としての健康維持に必要不可欠である。しかし、オートファジーの分子機構、さらにはその病態生理には未解決問題が山積していた。

研究目的

本研究課題では、現在、国内外で未曾有の発展を遂げているオートファジー研究の中で、これまでわたしたちが先導してきた「選択的オートファジーの分子機構およびその破綻による病態発症機構の解明」に焦点を当て、健康社会実現を目指した先駆的研究を展開することにある。

実績

代表論文: Mol. Cell, 12, 618-31, (2013)
特許出願: 2012-271249 「腫瘍の診断剤、医薬組成物及びスクリーニング方法」、PCT出願 (2012年12月)
新聞: 科学新聞 「オートファジーによる腫瘍抑制効果」 マウスで解明 (2011年4月29日)、科学新聞 「酸化ストレスセンサー「Keap1」を解明」 (2012年8月24日)

研究成果

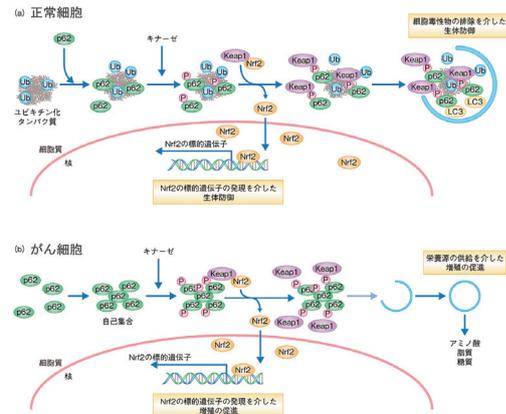
オートファジー選択的基質 p62

選択的オートファジーと主要な抗酸化ストレス機構であるKeap1-Nrf2経路がp62のリン酸化を介して連動していることを発見した。重要なことに、通常p62のリン酸化は選択的オートファジー発動時に起こるが、肝臓特異的オートファジー欠損マウス腫瘍、肝細胞がん細胞株や肝細胞がん患者組織においては恒常的にp62が蓄積してリン酸化され、Nrf2が活性化されていた。このNrf2の恒常的活性化は、肝細胞がんの微小環境下での生存を可能にした。この事実は、p62のリン酸化やp62-Keap1結合を標的とした化合物が肝細胞がんの新しい創薬候補になり得ることを意味する。

- (a) 正常細胞における選択的オートファジーとKeap1-Nrf2システムの連動機構。
- (b) がん細胞におけるp62を介した恒常的なNrf2活性化機構。

オートファジー選択的基質 p62 を標的とした抗がん剤スクリーニング

リン酸化p62とKeap1との結合を阻害する低分子化合物スクリーニングのためのハイスループット・スクリーニング (HTS) 方法を開発した。



2020年の 応用展開

オートファジーの基礎研究における日本人の貢献は大きい。しかし、現在、臨床応用に関しては日本が欧米の後塵を拝している。本研究からオートファジーの高次機能のみならず、

その異常とがんの関連が明確になった。日本がオートファジーの基幹であり続け、全く異なる視点からオートファジー創薬に貢献することが期待される。