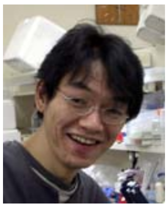

研究課題名　オートファジーの破綻によるヒト病態発症機序の解明

財団法人東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・副参事研究員
小松（こまつ）　雅明（まさあき）

研 究 分 野：病態医化学
キ ー ワ ー ド：オートファジー、p62、Nbr1、凝集体、ユビキチン

【研究の背景・目的】

オートファジーは、オルガネラを含む細胞質成分のバルクな自己分解経路であり、栄養飢餓に対応した自己代謝によるアミノ酸供給や恒常的な自己成分の新陳代謝が主要な働きであると考えられてきた。重要なことに、この分解系は、老化に伴いその活性が減弱することが明らかにされつつある。実際、マウス遺伝学を駆使した我々の発生工学的研究から、オートファジーの破綻が様々な老人性ヒト疾病の発症原因となることが判明した。さらに、ごく最近申請者らは、オートファジーの破綻による病態発症は、細胞内に特異的なタンパク質・オルガネラの蓄積（肝機能不全における p62 や Nbr1 の蓄積、神経変性疾患における Alfy やミトコンドリアなどの変形オルガネラの蓄積）に起因することを見出した。興味深いことに、「p62 および Nbr1 はアルコール性肝炎や肝細胞がんなどの肝疾患、p62 および Alfy はアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患において顕著に蓄積・凝集化する」こと、「p62 の欠損が糖尿病や骨パジェット病を、Alfy 変異体の過剰発現が神経変性を引き起こすこと」が判明した。このことから、オートファジー選択的基質のレベルを監視することは病態の状態を見極める上で重要である。

【研究の方法】

本研究では、オートファジー選択的基質群のモニター系を確立することにより、高カロリー食下、高アルコール摂取下、加齢など様々な環境での基質の挙動を *in vivo* で観察する。さらに、オートファジー不能マウスや神経変性疾患モデルマウスおよびヒト肝細胞癌組織における基質タンパク質群の蓄積、その結果として起こる代謝物の変化や、細胞内タンパク質代謝変動を明らかにし、肝機能障害、癌、神経変性疾患の病態発症機構の解明を目指す。

【期待される成果と意義】

我々は、世界に先駆けてオートファジーがユビキチン・プロテアソーム系と共にタンパク質品質管理機構に貢献し、その破綻が神経変性疾患や肝障害を引き起こすことを見いだし、さらに、一般に非選択的分解機構と考えられてきたオートファジーに病態発症に関与する選択基質があることを見出した。これらの事実に基づいて提案された本研究課題を円滑に遂行することにより、選択的オートファジーによる新しい細胞内制御機構の発見が期待されるだけでなく、オートファジーによる p62、Alfy、Nbr1 や異常オルガネラの代謝を促進もしくは抑制する化合物の同定ができれば、神経変性疾患、肝障害、癌、糖尿病等の難治疾患の発症を予防あるいは防止できる新たな創薬に結びつくと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Komatsu M et al., *Nature*, 441, 880-884, 2006
2. Komatsu M et al., *Cell*, 131, 1149-63, 2007

【研究期間と研究経費】

平成２１年度－２５年度
８３，０００千円
ホームページ等
http://www.rinshoken.or.jp/MO/index.html