

要 旨

はじめに

オートファジーは、栄養飢餓に応じて細胞質タンパク質や細胞内小器官をランダムに分解する非選択的な分解経路であると考えられてきた。しかし、遺伝子改変マウスを駆使した研究によりオートファジーの減弱がタンパク質凝集体や変性オルガネラの蓄積を伴った様々な疾病（腫瘍形成や神経変性）の発症原因となること、それら病態発症にはオートファジーによって選択的に代謝されるべき基質群の蓄積が関与することが明らかになった[1]。このことは、ユビキチン-プロテアソーム系同様にオートファジーもその選択性を介して多様な生命現象を厳密に制御することを意味する[2]。本講演では、最近、我々が見出した選択的オートファジーによる二つの転写制御機構を紹介したい。

p62 介在性 Nrf2 活性化機構

p62/SQSTM1（以降は p62 と省略）はユビキチン化タンパク質をオートファゴソームへ輸送するレセプタータンパク質である[3]と同時に、オートファゴソーム局在タンパク質 LC3 との相互作用依存的にオートファジーによって分解される選択的基質でもある[4-6]。選択的オートファジーに応じて、p62 はオートファジーカーゴに局在化するとともに、349 番のセリン残基がリン酸化される。その結果、転写因子 Nrf2 のユビキチンリガーゼアダプタータンパク質である Keap1 との相互作用が増強し、Keap1 と Nrf2 の結合が競合的に阻害される[7, 8]。Nrf2 は安定化、核内に移行し、解毒酵素、抗酸化タンパク質、さらにはプロテアソームサブユニットや Atg タンパク質をコードする遺伝子の発現が誘導される（図 1）。オートファジー欠損マウス肝腫瘍やヒト肝細胞癌では p62 が過剰蓄積するとともにリン酸化され、恒常的に Nrf2 が活性化されていた[9, 10]。この p62 介在性の Nrf2 活性化によりがん細胞のグルコース、アミノ酸代謝がリプログラミングされ、がん細胞は増殖能および抗がん剤耐性能を獲得していた[11, 12]。

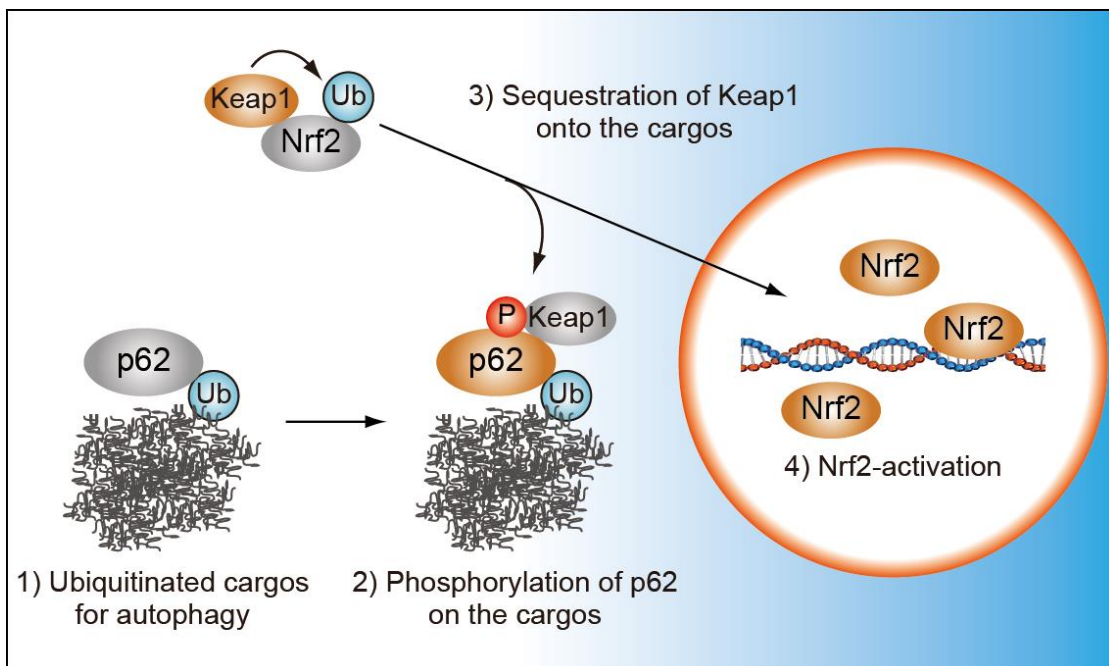


図 1 p62 介在性 Nrf2 活性化機構

NCoR1 分解を介した脂肪代謝

核内受容体コリプッレサーNCoR1は核内受容体とヒストン脱アセチル化酵素HDAC3とに結合し、核内受容体のトランス活性化を抑制する[13]。我々は、NCoR1がオートファゴソーム局在タンパク質GABARAPに結合し、オートファジーによって分解されることを見出した(未発表データ)。従って、オートファジーが抑制されるとNCoR1は過剰に蓄積し、核内受容体PPAR α やLXR α の転写活性が抑制される。PPAR α は脂肪酸酸化に、LXR α は脂肪酸合成やトリグリセリド合成に関与する酵素の遺伝子発現を誘導する。肝臓においてオートファジーを抑制すると飢餓に応じた生理的脂肪肝、そしてケトン体産生の低下が確認された。また、肝臓特異的オートファジー欠損マウスでは肝部分切除後に確認される脂肪肝が抑制され、肝再生も抑制されていた。これらのことは、オートファジーによるNCoR1の量的調整が脂肪代謝に重要な役割を担っていることを意味する。

参考文献

1. Mizushima, N. and M. Komatsu, Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011. 147(4): p. 728-41.
2. Rogov, V., et al., Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Mol Cell*, 2014. 53(2): p. 167-78.
3. Bjorkoy, G., et al., p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol*, 2005. 171(4): p. 603-14.
4. Pankiv, S., et al., p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem*, 2007. 282(33): p. 24131-45.
5. Komatsu, M., et al., Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell*, 2007. 131(6): p. 1149-63.
6. Ichimura, Y., et al., Structural basis for sorting mechanism of p62 in selective autophagy. *J Biol Chem*, 2008. 283(33): p. 22847-57.
7. Komatsu, M., et al., The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol*, 2010. 12(3): p. 213-23.
8. Ichimura, Y., et al., Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell*, 2013. 51(5): p. 618-31.
9. Inami, Y., et al., Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol*, 2011. 193(2): p. 275-84.
10. Takamura, A., et al., Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev*, 2011. 25(8): p. 795-800.
11. Saito, T., et al., p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 12030.
12. Umemura, A., et al., p62, Upregulated during Preneoplasia, Induces Hepatocellular Carcinogenesis by Maintaining Survival of Stressed HCC-Initiating Cells. *Cancer Cell*, 2016. 29(6): p. 935-948.
13. Mottis, A., L. Mouchiroud, and J. Auwerx, Emerging roles of the corepressors NCoR1 and SMRT in homeostasis. *Genes Dev*, 2013. 27(8): p. 819-35.