29

相分離とオートファジーの協奏・共創による生体防御

順天堂大学 医学部 生理学第二講座　　小松　雅明

【研究の背景と目的】p62 body（Phase-separated p62 bodies）は、NRF2 を標的とするユビキチンリガーゼ KEAP1 を隔離し、NRF2 を活性化することで抗酸化応答を制御する役割を持つ。通常、p62 body はオートファジーによって分解されるが、肝臓におけるオートファジー不全は、p62 body の蓄積と NRF2 の異常活性化を引き起こし、重篤な肝肥大や肝障害を誘発する。本研究では、1. p62 body 依存的な NRF2 活性化がオートファジー障害による肝病態に関与するかを解明すること、2. オートファジーによる p62 body 分解の制御機構を明らかにすること、を目的とした。

【結果】

1. p62 body と NRF2 活性化の関係
   - p62-KEAP1 相互作用を弱めた、または遮断した遺伝子改変マウスを作製した。
   - p62-KEAP1 相互作用が弱い場合、p62 body への KEAP1 の蓄積と NRF2 の過剰活性化が抑制された。
   - NRF2 標的遺伝子の異常な発現が、KEAP1 結合不能な p62 変異体では正常化した。
   - オートファジー不全に伴う肝障害と肝腫大は p62 の KEAP1 結合が遮断された変異マウスで大幅に改善した。
2. p62 body の分解制御機構（図 1）
   - TBK1 とその活性型（pS172-TBK1）は p62 body に局在し、AZI2、TAX1BP1、NBR1 を介して p62 body に移行した。
   - TBK1 は p62 body 内の p62 の Ser403 をリン酸化し、この過程には NBR1、TAX1BP1、AZI2 が必要であった。
   - PPP2R5A、B あるいは E を含む PP2A が TBK1 による Ser403 のリン酸化を拮抗した。
   - PPP2R5E は KEAP1 と相互作用し、p62 body に移行した。
   - Ser403 リン酸化が p62 body の圧縮を起こすとともに流動性を低下させ、オートファジーによる分解を促進した。

【結論】オートファジー障害による肝障害の主因は、p62 body における KEAP1 の過剰蓄積と NRF2 の異常活性化である。TBK1 は p62 body に局在し、Ser403 のリン酸化を介してオートファジー分解を制御する。PP2A（PPP2R5A/B/E）が Ser403 の脱リン酸化を担い、p62 body の流動性やサイズを調整し、オートファジーによる選択的分解を調節する。

【発表】

1）　2024 年 4 月　Xplorer Symposium on Misfolded Proteins: from Molecules to Diseases、口頭発表

2）　Ichimura Y, Sugiura Y, Katsuragi Y, Sou YS, Uemura T, Tamura N, Komatsu-Hirota S, Ueno T, Koike M, Waguri S, Komatsu M. Loss of SPNS1, a lysosomal transporter, in the nervous system causes dysmyelination and white matter dysplasia. eLife**13**:RP99913https://doi.org/10.7554/eLife.99913.1

3）　Takada S, Shinomiya N, Mao G, Tsuchiya H, Koga T, Komatsu-Hirota S, Sou Y-S, Abe M, Ryzhii E, Suzuki M, Nakao M, Waguri S, Komatsu M. KEAP1 retention in phase-separated p62 bodies drives liver damage under autophagy-deficient conditions. EMBO Rep. 2025 Jul;26(13):3384-3410. doi: 10.1038/s44319-025-00483-9.

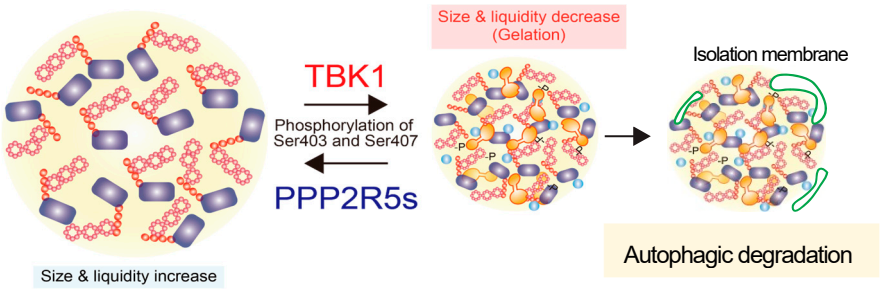


図 1.　リン酸化・脱リン酸化を介した p62 body の分解制御