

第 11 回 オミクス生物学セミナー

日時： 2026 年 9 月 24 日（木） 17:00～18:00

場所： 第 3 講義室（東講義棟 3 階）

オートファジーと UFM1 システムによって 制御されるプロテオスタシス

小松 雅明 先生

順天堂大学大学院医学研究科 器官・細胞生理学（生理学第二講座）主任教授
順天堂大学大学院医学研究科 オートファジーリサーチセンター センター長

タンパク質恒常性（プロテオスタシス）は、複数の品質管理経路によって維持されている。その中でも、選択的オートファジーと UFM1 システムは、それぞれ異なる機構を用いながら、相補的にプロテオスタシスを制御している。

本講演の前半では、p62/SQSTM1 を介した選択的オートファジーが、リン酸化依存的な p62 凝縮体の再構築によって制御される仕組みについて紹介する¹。TBK1 による p62 Ser403 のリン酸化は、分子的レオスタットとして機能し、p62 body を小型化・ゲル化させる。これにより、LC3 陽性膜を捕捉する能力が高まり、ユビキチン化タンパク質のオートファジー分解が促進される。このリン酸化は、KEAP1 を介して p62 body に動員される PP2A ホロ酵素によって拮抗的に制御される。リン酸化模倣型ノックイン細胞およびマウスでは、小型でゲル状の p62 凝縮体が蓄積する。これらの結果は、p62 凝縮体の物性転換が細胞から個体に至るまで作動し、プロテオスタシスの維持に寄与することを示している。

後半では、小胞体関連リボソーム品質管理（ER-RQC）経路において、UFM1 の付加と脱離からなる精緻なサイクルが、プロテオスタシスをさらに保障する仕組みについて紹介する²。小胞体膜に係留された UFSP2-ODR4 複合体は、空間的に限定された RPL26 脱 UFM1 化モジュールとして機能する。このモジュールの破綻、あるいは UFC1 の両アレル変異によって引き起こされる過剰な UFM1 付加は、RPL26 の過剰 UFM1 化、ER-RQC の障害、ならびに神経発達異常をもたらす。

以上の研究は、オートファジーと UFM1 システムが協調して神経細胞のプロテオスタシスを制御していることを示すものである。

1. Komatsu-Hirota S, Tabata K, Sou Ys, Kakuta S, Sakamaki JI, Tsuchiya T, Li J, Kumeta H, Sakai Y, Fujioka Y, Noshiro D, Shimobayashi SF, Kurimura T, Taniguchi T, Abe M, Koike M, Morishita H, Noda NN, **Komatsu M***. Phosphorylation tunes p62 condensates to drive autophagic degradation of ubiquitinated proteins. *EMBO J* 45:4061-4093 (2026)
2. Mao G[#], Ito S[#], Ishimura R, Sakamaki JI, Sasaki R, Uemura T, Ishikawa KI, Komatsu-Hirota S, Akamatsu W, Abe M, Waguri S, Bijarnia-Mahay S*, Noda NN*, Inada T*, **Komatsu M***. The UFSP2-ODR4 complex spatially confines and dynamically controls UFM1 deconjugation to safeguard neuronal proteostasis. *Mol Cell* Jul 9:S1097-2765(26)00415-6 (2026)