News & Information

順天堂大学
Juntendo University

2022 年 12 月 27 日

UFM1 システムを介したオートファジーによる小胞体分解を発見
― 遺伝性小児てんかん性脳症との関連を示唆 ―

順天堂大学大学院医学研究科 器官・細胞生理学の小松雅明 教授、石村亮輔 助教らの研究グループは、小児てんかん性脳症が、細胞内の蛋白質「UFM1」の共有結合を促す「UFM1 システム*1」の遺伝子変異によって引き起こされることをこれまでに報告してきましたが、今回の研究により、この UFM1 システムがオートファジー*2 による小胞体分解を誘導する一方で、UFM1 システムが機能しなくなるとオートファジーによる小胞体分解が抑制されることを発見しました。

研究グループは質量分析により UFM1 が修飾（共有結合）する蛋白質として小胞体蛋白質 CYB5R3 を同定し、この CYB5R3 に UFM1 修飾が起こるとオートファジーによる小胞体分解が誘導されることを明らかにしました。さらに、UFM1 修飾を起こらなくした CYB5R3 変異マウスは小頭症を呈することも見出しました。本成果は UFM1 システムの遺伝子変異に起因した小児てんかん性脳症が、オートファジーによる小胞体の分解機能の低下によって発症することを示唆するものです。

本論文は科学雑誌 Nature Communications 誌に 2022 年 12 月 21 日付で公開されました。

本研究成果のポイント

- UFM1 に修飾される蛋白質を質量分析により探索するとともにその生理作用を解析。
- UFM1 による CYB5R3 修飾がオートファジーによる小胞体分解を誘導すること発見。
- UFM1 異常による小児てんかん性脳症発症機序の解明や治療法開発に繋がる可能性。

背景

UFM1 システムは、UFM1 と呼ばれる小さな蛋白質を別の細胞内蛋白質に共有結合させるシステムです。近年、重篤な小児てんかん性脳症を引き起こす国内外の家系において、UFM1 システムを構成する因子をコードする遺伝子変異が次々と同定されています。しかし、その病態発症機序は不明であり、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患と言えます。今回、研究グループは UFM1 により修飾される蛋白質を同定し、その修飾による細胞制御機構及び生理機能の解明を行いました。

内容

本研究では質量分析により UFM1 の新規修飾蛋白質として小胞体に局在する NADH-cytochrome b5 reductase 3（CYB5R3）を同定しました。高速原子間力顕微鏡や構造モデルから CYB5R3 が UFM1 により修飾されると構造変換が起こることが分りました。さらに、小胞体上の CYB5R3 のリソソーム分解を共焦点定量イメージングサイトメーターにより解析したところ、CYB5R3 の UFM1 修飾を促すとオートファジーにより分解が誘導される一方、UFM1 修飾不能 CYB5R3 変異体は分解が抑制されることが判明しました（図 1）。

小胞体局在型 CYB5R3 をコードする遺伝子変異は潜性先天性メトヘモグロビン血症Ⅱ型*3 を引き起こすことが知られています。この疾患では、精神遅滞、小頭症、全身性ジストニア、運動障害を特徴としており、UFM1 システム関連小児てんかん性脳症の症状と酷似しています。そこで、UFM1 修飾を起こらな

＜研究内容に関するお問合せ先＞順天堂大学大学院医学研究科 器官・細胞生理学　教授　小松 雅明　〔TEL：03-5802-1029〕
＜取材に関するお問合せ先＞順天堂大学 総務部文書・広報課　担当：副島 由希子　〔TEL：03-5802-1006〕

くした CYB5R3 変異マウスを作製したところ、この変異マウスは小頭症を呈しました（図 2)。これらの結果は UFM1 システムの遺伝子変異による小児てんかん性脳症は、オートファジーによる小胞体分解低下に起因することを示唆します（図 3)。

今後の展開

これまで全く謎であった UFM1 システムの異常による小児てんかん性脳症発症機序の解明や治療法開発に繋がることが期待されます。

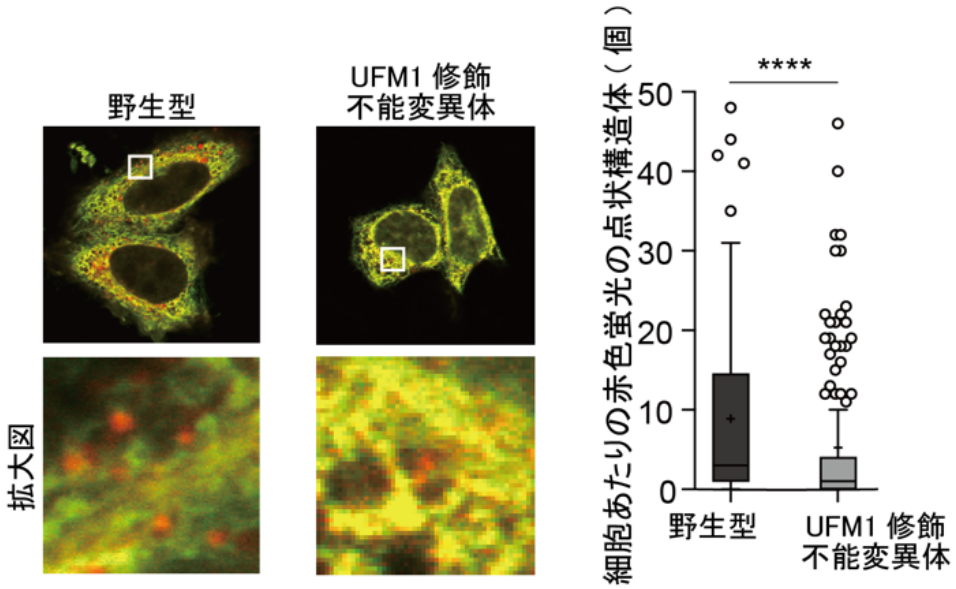

図 1：野生型及び UFM1 修飾不能型 CYB5R3 のリソソームにおける分解
小胞体に局在する CYB5R3 のリソソームによる分解を調べるために野生型 CYB5R3 ないしは UFM1 修飾不能変異体に蛍光プローブを融合させ、細胞内に発現させた。赤色蛍光の点状構造体がリソソームに運ばれた CYB5R3（リソソームに運ばれた小胞体を反映）を示す。UFM1 修飾不能型 CYB5R3 では赤色蛍光の点状構造体が野生型 CYB5R3 と比して有意に少ない。

＜研究内容に関するお問合せ先＞順天堂大学大学院医学研究科 器官・細胞生理学　教授　小松 雅明　〔TEL：03-5802-1029〕
＜取材に関するお問合せ先＞順天堂大学 総務部文書・広報課　担当：副島 由希子　〔TEL：03-5802-1006〕

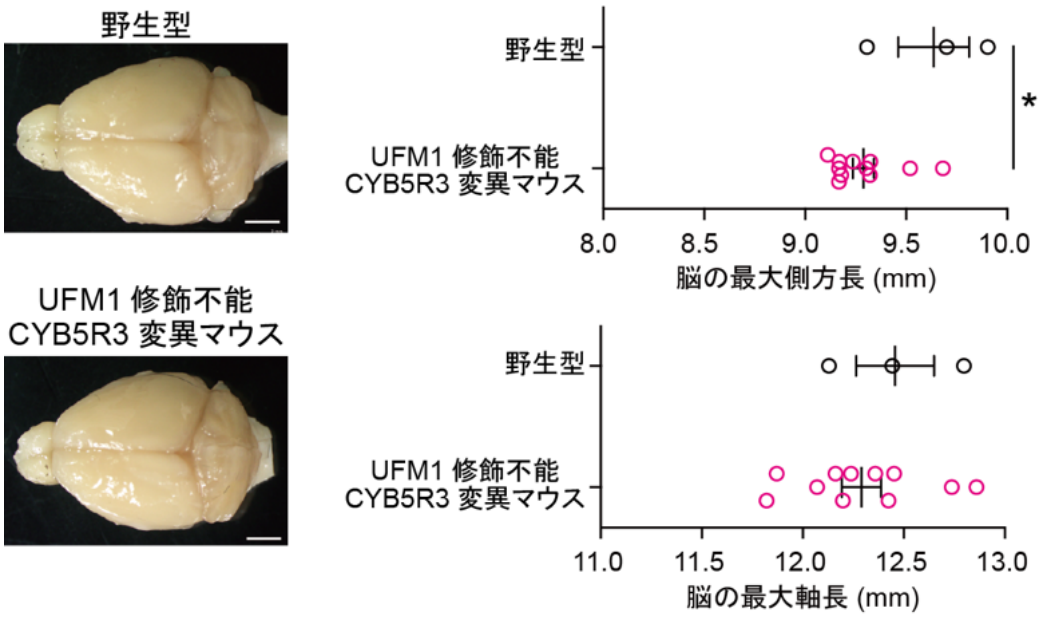

図 2：野生型マウス脳及び UFM1 修飾不能型 CYB5R3 変異マウス脳
4 ヶ月齢の野生型マウス脳及び UFM1 修飾不能型マウス脳の最大側方長及び軸長（大脳の前縁から中脳の後縁まで）を測定した。UFM1 修飾不能 CYB5R3 変異マウスでは野生型マウスに比して脳の最大側方長が有意に短い。

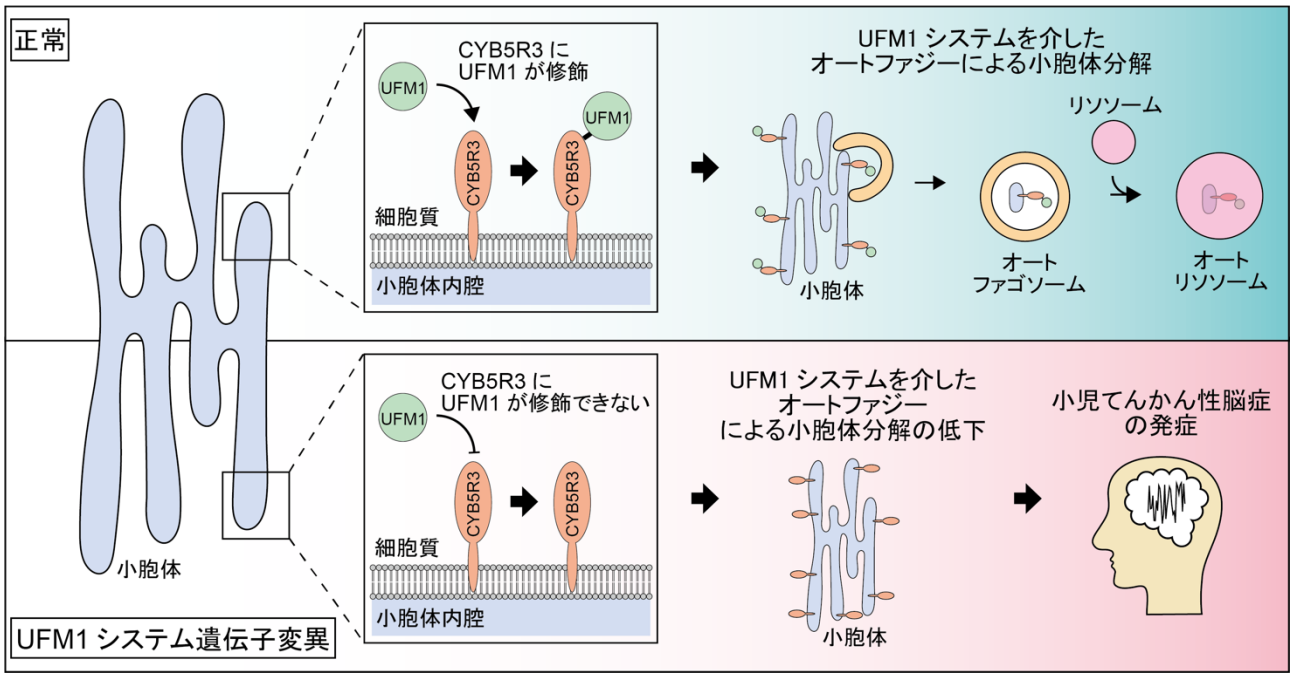

図 3： UFM1 システムによるオートファジーによる小胞体分解誘導とその異常による小児てんかん性脳症との関連
上：CYB5R3 が UFM1 により修飾されることで、オートファジーによる小胞体の分解が誘導される。
下：UFM1 システムの遺伝子変異がオートファジーによる小胞体の分解異常を引き起こし、それが小児てんかん性脳症の発症に至ることが示唆される。

＜研究内容に関するお問合せ先＞順天堂大学大学院医学研究科 器官・細胞生理学　教授　小松 雅明　〔TEL：03-5802-1029〕
＜取材に関するお問合せ先＞順天堂大学 総務部文書・広報課　担当：副島 由希子　〔TEL：03-5802-1006〕

用語解説

*1　UFM1 システム：UFM1 と呼ばれる小さな蛋白質が、UBA5 により活性化され、次いで UFC1 に転移され、最終的に細胞内の別の蛋白質と共有結合する蛋白質修飾システム。UFM1 により修飾された蛋白質は機能が変換されると考えられている。UFM1、UBA5、UFC1 をコードする遺伝子に変異があると小児てんかん性脳症を引き起こす。

*2　オートファジー：細胞内の構成成分をオートファゴソームにより取り囲み、リソソームと融合することで細胞成分を分解する。小胞体やミトコンドリアなどの細胞小器官を選択的に分解することもできる。

*3　潜性先天性メトヘモグロビン血症Ⅱ型：可溶性赤血球 CYB5R3 及び膜結合型 CYB5R3 アイソフォーム両方の欠損により赤血球と全身の組織に影響を及ぼし、その結果、チアノーゼの他に神経学的症状を引き起こす。

原著論文

本研究は *Nature Communications* 誌のオンライン版に 2022 年 12 月 21 日付で公開されました。

タイトル： The UFM1 system regulates ER-phagy through the ufmylation of CYB5R3

タイトル(日本語訳)： UFM1 システムは CYB5R3 の ufmylation を介して ER-phagy を制御する

著者：Ryosuke Ishimura[1], Afnan H. El-Gowily[1,2], Daisuke Noshiro[3], Satoko Komatsu-Hirota[1], Yasuko Ono[4], Mayumi Shindo[5], Tomohisa Hatta[6], Manabu Abe[7], Takefumi Uemura[8], Hyeon-Cheol Lee-Okada[9], Tarek M. Mohamed[2], Takehiko Yokomizo[9], Takashi Ueno[10], Kenji Sakimura[7], Toru Natsume[6], Hiroyuki Sorimachi[4], Toshifumi Inada[11], Satoshi Waguri[8], Nobuo N. Noda[3], Masaaki Komatsu[1,*]

著者（日本語表記）：石村亮輔[1]，Afnan H. El-Gowily[1,2]，能代大輔[3]，小松-廣田聡子[1]，小野弥子[4]，進藤真由美[5]，八田知久[6]，阿部学[7]，植村武文[8]，李-岡田賢喆[9]，Tarek M. Mohamed[2]，横溝岳彦[9]，上野隆[10]，崎村建司[7]，夏目徹[6]，反町洋之[4]，稲田利文[11]，和栗聡[8]，野田展生[3]，小松雅明[1,*]

著者所属：1）順天堂大学大学院医学研究科器官・細胞生理学、２）Biochemistry Division, Chemistry Department, Faculty of Science, Tanta University、３）北海道大学遺伝子病制御研究所生命分子機構分野、４）公益財団法人東京都医学総合研究所カルパインプロジェクト、５）公益財団法人東京都医学総合研究所基盤技術支援センター、６）産業技術総合研究所、７）新潟大学脳研究所モデル動物開発分野、８）福島県立医科大学解剖・組織学講座、９）順天堂大学大学院医学研究科生化学・細胞機能制御学、１０）順天堂大学大学院医学研究科生体分子研究室、１１）東京大学医科学研究所 RNA 制御学分野

DOI：10.1038/s41467-022-35501-0

本研究は JSPS 科研費（22K06931, 19H05706, 21H004771）、革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST（22gm1410004s0103）、日本学術振興会 A3 フォーサイト事業、武田科学振興財団、文部科学省新学術領域研究先端モデル動物支援プラットフォーム（JP16H06276, JP22H0492）などの支援を受け実施されました。

＜研究内容に関するお問い合せ先＞

順天堂大学大学院医学研究科器官・細胞生理学　教授　小松 雅明　（こまつ　まさあき）

TEL： 03-5802-1029　E-mail: mkomatsu@juntendo.ac.jp

URL：https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kikan_saibou/

＜取材に関するお問い合せ先＞

順天堂大学　総務局 総務部 文書・広報課（担当：副島）

TEL： 03-5802-1006　E-mail: pr@juntendo.ac.jp　大学 HP：https://www.juntendo.ac.jp