



2024年1月11日  
(公財) 東京都医学総合研究所

## エンドソームストレスが免疫応答の引き金となる ～新たなオルガネラストレスの発見～

公益財団法人東京都医学総合研究所蛋白質代謝研究室の遠藤彬則主任研究員・吉田雪子研究室長、田中啓二理事長らは、東京工業大学の駒田雅之教授・福島俊明助教ら、東京大学医科学研究所の佐伯泰教授（公益財団法人東京都医学総合研究所前プロジェクトリーダー）と共同で、新たなオルガネラストレスとしてエンドソームストレスを発見し、エンドソームストレスが免疫応答を誘導することを明らかにしました。本研究成果は、オルガネラ研究の新たな道筋を示すことが期待されます。

この研究成果は2024年1月6日（土）0時（日本時間）に米国科学誌「JCB」のオンライン版に掲載されました。

<論文名>

USP8 prevents aberrant NF- $\kappa$ B and Nrf2 activation by counteracting ubiquitin signals from endosomes

（USP8 はエンドソーム上からユビキチンを取り除くことで NF- $\kappa$ B と Nrf2 の過剰な活性化を防ぐ）

<発表雑誌>

Journal of Cell Biology (JCB)

DOI: 10.1083/jcb.202306013

URL: <https://doi.org/10.1083/jcb.202306013>

**【問合せ先】**

（研究に関すること）

蛋白質代謝研究室 遠藤 彬則 主任研究員

電話：03-5316-3100（内線 2220）、メールアドレス：endo-ak[at]igakuken.or.jp

（東京都医学総合研究所に関すること）

事務局研究推進課：乙竹・大井 電話：03-5316-3109

## **発表のポイント**

- ・エンドソームへの過度のユビキチンを新たなオルガネラストレス・エンドソームストレスとして提唱した。
- ・エンドソームに蓄積したユビキチンにユビキチン結合タンパク質 TAB2 と p62 が結合し、それぞれ NF-kB を介した免疫応答と Nrf2 を介したストレス応答を誘導することを発見した。
- ・脱ユビキチン化酵素 USP8 はエンドソーム上のユビキチンを除去することでエンドソームストレスを防ぎ、異常な免疫応答・ストレス応答を抑制する。

## **研究の背景**

膜タンパク質の局在を司る細胞内ネットワークである細胞内膜輸送（メンブレントラフィック）（注1）において、エンドソーム（注2）は、主要なタンパク質修飾の一つであるユビキチン化（注3）と連携して、メンブレントラフィックのハブとして働くオルガネラ（細胞内小器官）です。一連のエンドソーム構成因子、そして私たちが解析を続けてきたエンドソーム機能維持に必須の脱ユビキチン化酵素 USP8（注4）の機能欠損は、マウスにおいて致死性を示すことから、エンドソームが個体の生存、発生に不可欠であることが示されていました。しかし、恒常的なエンドソーム機能不全が細胞死を導くことが半ば自明である一方で、可逆的かつ一過的なエンドソーム機能の欠損が細胞に与える影響はこれまで研究されていませんでした。そこで、私たちは、機能不全に陥ったエンドソームに過度のユビキチンが蓄積した状態を新たなオルガネラストレス（注5）・エンドソームストレスとして捉え、可逆的・一過的なエンドソームストレスの解析を始めました。

## **研究の内容**

まず、質量分析計を用いたプロテオーム解析（注6）により、エンドソームストレスが細胞のタンパク質発現量へ与える効果を網羅的に調べました。興味深いことに、エンドソームストレスを起こした細胞では免疫応答・ストレス応答が誘導されることが明らかになりました。さらに、これら免疫応答・ストレス応答が遺伝子発現を介して引き起こされることがわかりました。このことは、エンドソームストレスを感知し、遺伝子発現をコントロールする分子機構が細胞に備わっていることを示しています。

次に、どのようにエンドソームストレスが遺伝子発現を制御するのか、その詳細なメカニズムを調べました。その過程で、私たちはユビキチンを認識して様々な分子機能を発揮する、ユビキチン結合タンパク質に注目し、解析を進めました。そして、エンドソームに蓄積したユビキチンをユビキチン結合タンパク質 TAB2 と p62 が認識し、NF-kB を介した免疫応答と Nrf2 を介したストレス応答を引き起こすことを明らかにしました。

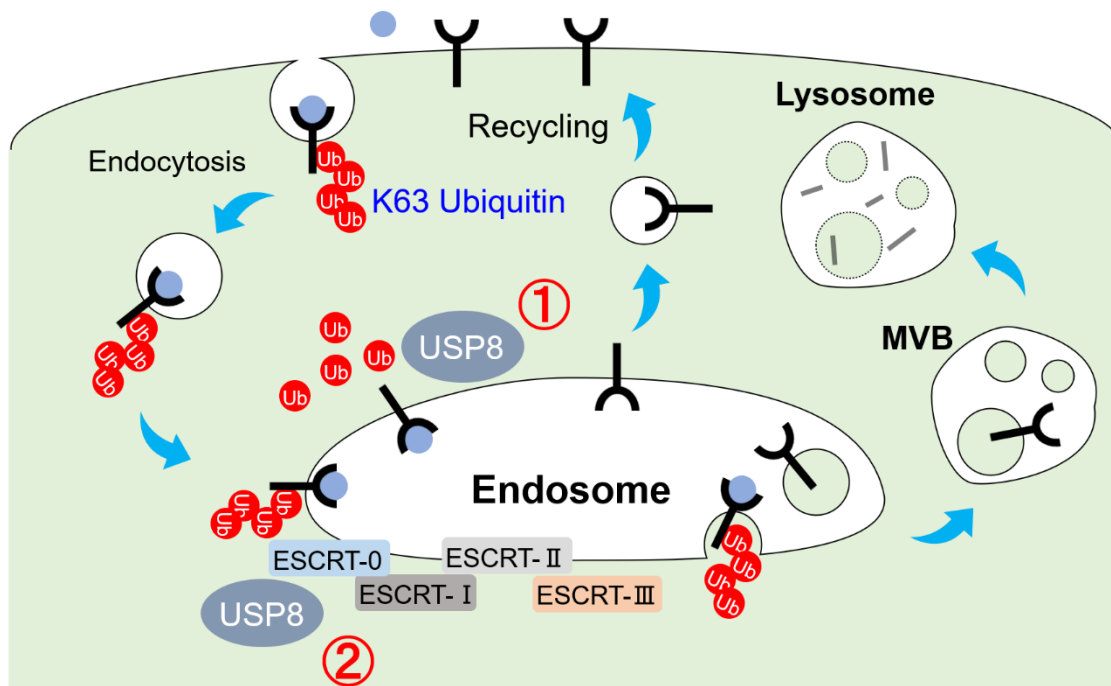
また、酸化ストレスなど細胞環境の変化がエンドソームストレスの引き金となり、免疫応答などを誘導すること、エンドソームストレスで増加したサイトカインなどが細胞間シグナル伝達（コミュニケーション）を仲介することから、生理下でエンドソームストレスが生

体機能を制御する可能性が示唆されました。

### **社会的意義・今後の展望**

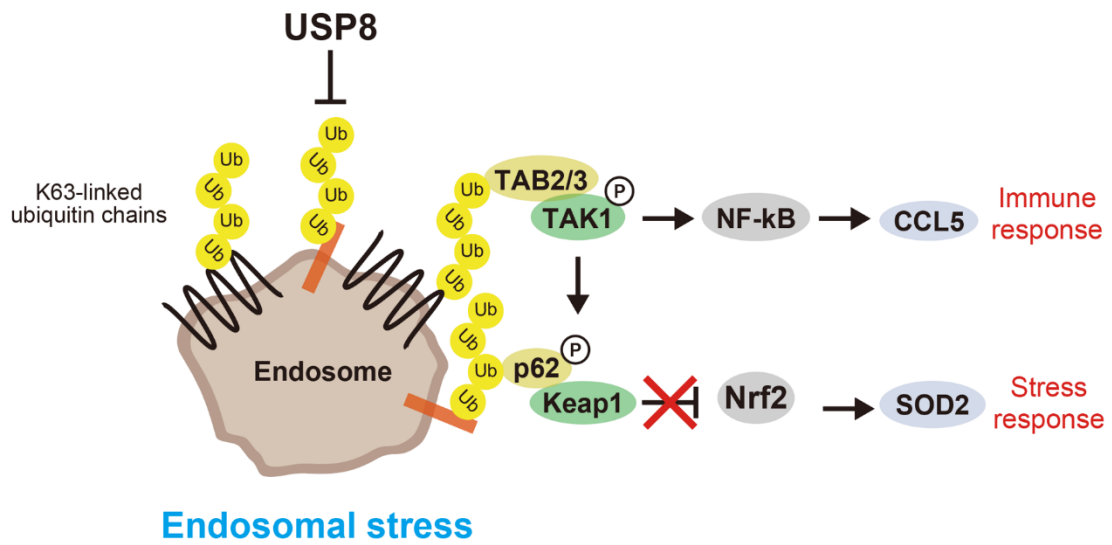
私たちは、新たにオルガネラストレスと提唱したエンドソームストレスが細胞内シグナル伝達経路を活性化することを報告しました。これまでに ER（小胞体）ストレスやミトコンドリアストレスなどのオルガネラストレスの研究が盛んに進められ、その生物学的重要性が次々に明らかになっています。今回のエンドソームストレスの発見とその研究成果が生物学の進展に広く貢献することを期待します。

<参考図>



**図1 エンドソームを軸とした主なメンブレントラフィック経路**

細胞膜に局在する増殖因子受容体は、細胞外のリガンドと結合すると活性化し、細胞内へシグナルを伝達するとともに、ユビキチン化（主に K63 ユビキチン鎖）され、エンドサイトーシスにより細胞内へと取り込まれる。エンドソームへ運ばれた受容体は、ユビキチン依存的にその後の運命が決定される。ユビキチン化受容体は、ESCRT 群に認識され、リソソームへ輸送・分解される一方、ユビキチンを取り外された受容体は、再び細胞膜へ輸送され、再利用される。脱ユビキチン化酵素 USP8 は、受容体の脱ユビキチン化（①）、ESCRT の安定を介したリソソーム輸送経路の維持（②）などにより、エンドソーム機能に必須の役割を果たす。



**図2 エンドソームストレスと下流のシグナル伝達経路**

USP8 やエンドソーム構成因子の阻害により、過度のユビキチン化タンパク質がエンドソームへ蓄積した状態をエンドソームストレスと定義した。エンドソームに蓄積したユビキチン鎖と結合した TAB2/3 と p62 がそれぞれ TAK1—NF-κB 経路の活性化を介した免疫応答と Keap1—Nrf2 経路の活性化を介したストレス応答を誘導する。

<用語解説>

(注1) 細胞内膜輸送 (メンブレントラフィック) :

多種多様な膜タンパク質の局在・機能を時空間的に制御する細胞内ネットワークです。細胞はメンブレントラフィックを利用して、目的の膜タンパク質を必要とされる場所へ輸送・局在化させることで、自身の置かれた環境に応答・適応します。

(注2) エンドソーム :

メンブレントラフィックの主要なハブの一つとして、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた細胞膜タンパク質や新規合成された膜タンパク質の中継地として働きます。

(注3) ユビキチン修飾系 :

76 個のアミノ酸からなる小さなタンパク質ユビキチンは、酵母からヒトまで全ての真核生物で保存されています。鎖状に連なったユビキチン鎖は、その形状によってプロテアソーム分解、メンブレントラフィック、シグナル伝達など多彩な機能を示します。

(注4) USP8 (Ubiquitin-specific protease 8) :

ヒトに 100 種類ほど存在する、ユビキチン化タンパク質からユビキチンを取り外す脱ユビキチン化酵素の一つです。主に細胞膜タンパク質やエンドソーム構成タンパク質を脱ユビキチン化することで、エンドソームの機能制御を担っています。

(注5) オルガネラストレス :

細胞の置かれた環境により各オルガネラへ負荷がかかり、オルガネラストレスが発生します。近年 ER ストレスやミトコンドリアストレスなどの研究が盛んに進められており、ストレス応答機構の分子メカニズムが明らかになりつつあります。

(注6) プロテオーム解析 :

質量分析計 (mass spectrometer) を用いたタンパク質の網羅的同定・定量。技術改良を重ねて、昨今では 10,000 種類を超えるタンパク質を一度に定量解析することが可能になってきました。

<本研究の主な助成事業>

日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (PRIME) 「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」研究開発領域における研究開発課題「ユビキチン依存的なプロテアソーム相分離によるプロテオスタシス制御」(研究開発代表者: 遠藤彬則) (21gm6410012)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金などの支援を受けておこなわれました。