



細胞内のタンパク質の品質を管理する新しいメカニズムを発見 ～小胞体ストレス依存的な翻訳抑制の分子機構の解明～

宮崎大学の研究グループは、東京大学、青山学院大学、産業技術総合研究所との共同研究により、細胞がストレスを受けた際に、小胞体膜上で形成されるタンパク質複合体が、翻訳を制御することで、細胞質のタンパク質品質を保つ新たな仕組みを発見しました。本研究成果は、神経変性疾患や代謝性疾患など、タンパク質品質異常が関与する疾患の発症メカニズムの理解につながることで期待されます。

◆ 研究成果のポイント

- 小胞体ストレス依存的に形成されるタンパク質複合体（Derlins-Sec61 β -ARH1-4EHP）が、特定の分泌タンパク質の翻訳を抑制し、細胞質のタンパク質品質を維持する新機構を発見
- この翻訳制御システムの破綻により、プロテアソーム活性が低下し、細胞質において異常なタンパク質の凝集が生じ、運動機能が障害されることを解明
- 神経変性疾患や代謝性疾患などの、タンパク質品質異常が関与する疾患の新たな治療法開発につながる可能性

◆ 概要

細胞内のタンパク質の約3分の1は小胞体^(注1)で合成され、正しく折畳まれた後に、細胞内外に輸送されて機能します。しかし、環境変化やタンパク質の過剰合成によって、小胞体内に正しい立体構造を取れない折畳み異常タンパク質が蓄積すると、「小胞体ストレス」と呼ばれる状態に陥ります。この状態が長く続くと細胞は死に至るため、細胞には異常タンパク質を修復・除去する品質管理機構が備わっています。

これまで研究グループは、小胞体品質管理機構の一つとして、小胞体膜タンパク質 Derlins^(注2)が、特定の分泌タンパク質の小胞体への膜透過を制限し、翻訳^(注3)の場を小胞体から細胞質に変更した後、ユビキチン・プロテアソームシステム^(注4)により速やかに分解する「翻訳時分解」機構を明らかにしてきました。これにより、小胞体内でのタンパク質合成負荷が軽減され、細胞はストレスから回復します。

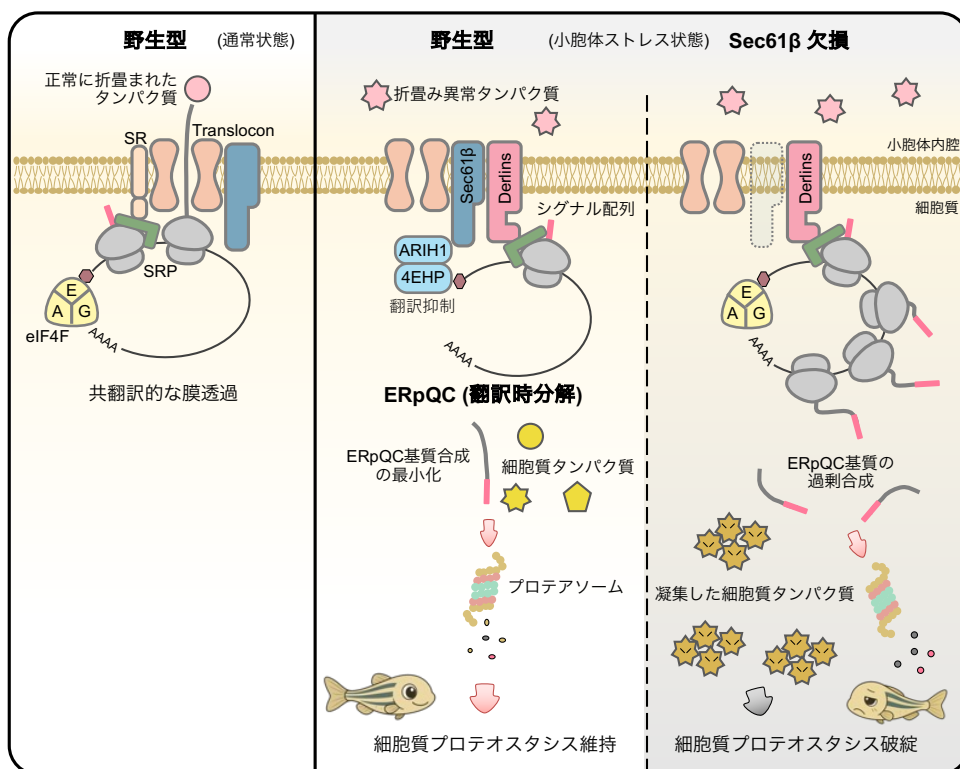
今回、宮崎大学 医学部 機能生化学分野の門脇寿枝学部准教授、西頭英起教授らの研究グループは、東京大学、青山学院大学、産業技術総合研究所との共同研究により、これまで未解明であった翻訳時分解における「翻訳制御」の分子機構を解明しました。

本研究では、小胞体ストレス下において、小胞体膜上で Derlins とトランスロコン構成因子 Sec61 β ^(注5)が結合し、さらに E3 リガーゼ ARH1^(注6) および翻訳関連因子 4EHP^(注7) をリクルートしてタンパ

ク質複合体を形成することを明らかにしました。この複合体は、特定の分泌タンパク質の翻訳を選択的に抑制することで、細胞質での分解負荷を最小限に抑え、細胞質のタンパク質品質を維持します。この翻訳制御が破綻すると、タンパク質の過剰合成とプロテアソーム活性の低下が生じ、細胞質に異常な凝集タンパク質が蓄積し、最終的には個体レベルでの運動機能障害を引き起こすことが分かりました。本成果は、タンパク質品質異常により生じた凝集タンパク質が原因となる神経変性疾患や代謝性疾患などの発症メカニズムの理解を深め、将来的な治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026年1月27日付で、国際学術誌『EMBO Reports』（エンボリポーツ）電子版に掲載予定です。

図 1. 本研究成果の概略図



◆ 研究内容

1. 背景

私たちの体を構成する細胞では、常に多くのタンパク質が合成されています。そのうち約 3 分の 1 は、「小胞体」と呼ばれる細胞小器官（オルガネラ）で合成され、正しい立体構造に折畳まれた後、細胞外へ分泌されたり、細胞膜や細胞内のあらゆる場所へ輸送されたりすることで、はじめて機能を発揮します。しかし、細胞をとりまく様々な環境が変化したり、分泌タンパク質が過剰に合成されて折畳むべきタンパク質が増加したりすると、折畳みに失敗した異常タンパク質が小胞体内に蓄積し、「小胞体ストレス」と呼ばれる状態に陥ります。これらの異常タンパク質は正常に機能できないだけでなく、小胞体に大きな負担を与え、場合によっては細胞死を引き起こします。このような危機的状況を回避するため、細胞は「小胞体品質管理機構」を備えており、異常タンパク質の折畳みを修復したり、分解したりすることで小胞体の恒常性を維持しています。それと同時に、翻訳抑制や mRNA 分解により小胞体で新たに合成されるタンパク質の量を減らすことで、折畳み作業の負荷を軽減します。しかし、すべてのタンパク質の合成を止めてしまうと、ストレス解消に必要な折畳みを行う分子（シャペロン）まで合成できなくなってしまいます。そのため、細胞は「必要なタンパク質だけを小胞体で合成し、不要なものの合成を選択的に抑制する」という、精密な制御を行う必要があります。

これまで研究グループは、小胞体ストレス状態にある細胞において、特定の分泌タンパク質が小胞体へ運ばれるのを防ぎ、合成の場を細胞質へと切り替え、翻訳完了後に速やかに分解される「翻訳時分解」の仕組み（ERpQC : ER stress-induced pre-emptive quality control, 小胞体ストレス誘導性予防的品質管理）を発見しました（参考論文: Kadowaki et al. Cell Rep. 2015, Kadowaki et al. Sci. Rep. 2018, Kadowaki et al. FEBS J. 2019）。しかし、この仕組みが、細胞全体のタンパク質品質のバランスをどのように保っているのかは、これまで十分に解明されていませんでした。

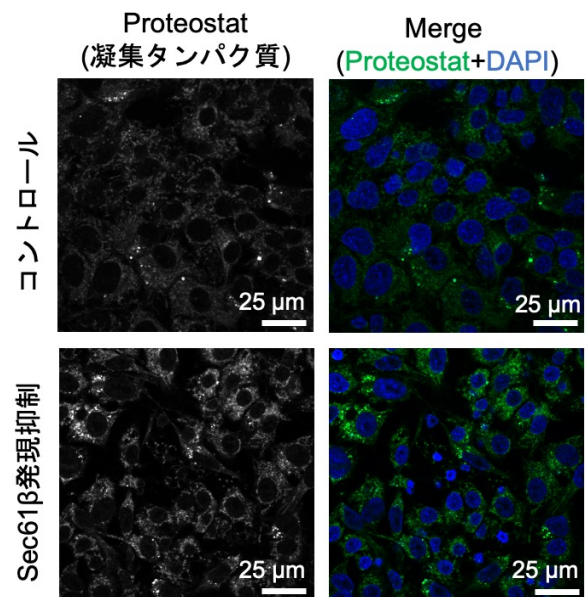
2. 研究成果

本研究では、小胞体品質管理機構の一つである ERpQC において、「翻訳制御」に着目し、細胞質におけるタンパク質品質がどのように維持されているのか、その分子メカニズムの解明を目指しました。

ERpQC は、「基質認識」「翻訳」「分解」の3つの過程から構成されます。まず「基質認識」に関わり、小胞体から細胞質へと特定の分泌タンパク質 (ERpQC 基質) の合成場所を変更させる小胞体膜タンパク質 Derlins に着目しました。小胞体ストレス依存的な Derlins の結合分子を探索した結果、トランスロコン構成因子 Sec61 β を同定しました。Sec61 β は ERpQC 基質の翻訳を選択的に抑制することが分かりました。次に、Sec61 β がどのように ERpQC 基質のみを選択的に翻訳抑制するのか明らかにするため、Sec61 β の結合分子を探索したところ、E3 リガーゼである ARIH1 を同定しました。さらに、ARIH1 の結合分子として知られる翻訳関連因子 4EHP も含め、小胞体ストレス依存的に Derlins-Sec61 β -ARIH1-4EHP からなる複合体が形成されることを見出しました。Sec61 β と同様に、ARIH1 および 4EHP も ERpQC 基質の翻訳を抑制することが明らかになりました。興味深いことに、ARIH1 はその E3 リガーゼ活性依存的に Sec61 β および 4EHP と結合しており、E3 リガーゼ活性を欠く ARIH1 変異体では、ERpQC 基質の翻訳が抑制されないことが分かりました。また、Sec61 β による翻訳抑制は、ARIH1 および 4EHP との結合を介して行われており、ARIH1 と結合できない Sec61 β 変異体では翻訳抑制効果が失われることも確認されました。

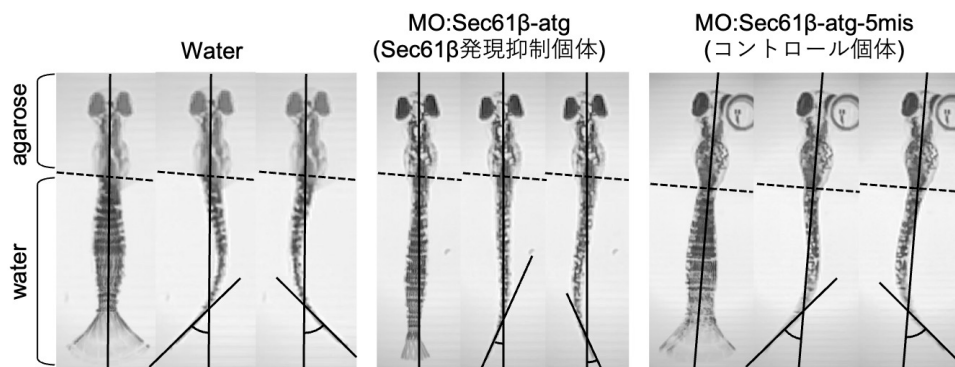
さらに、Sec61 β -ARIH1-4EHP 軸による翻訳抑制の生理的意義を検討しました。Sec61 β 発現抑制細胞では、小胞体ストレス条件下で ERpQC 基質が過剰に合成されることから、細胞質におけるタンパク質分解への影響を調べたところ、プロテアソーム活性の低下が認められました。一方、ERpQC 基質そのものの分解には影響がありませんでした。特筆すべきことに、Sec61 β 発現抑制細胞では細胞質に異常な凝集タンパク質が蓄積し (図 2)、ARIH1 と結合できない Sec61 β 変異体では、野生型に比べて、この凝集タンパク質の蓄積抑制効果が弱いことが分かりました。さらに、ゼブラフィッシュを用いた個体レベルでの解析では、Sec61 β 発現抑制個体において体長の短縮や異常な遊泳行動が観察され (図 3)、この表現型は ARIH1 の E3 リガーゼ活性に依存して回復することが明らかになりました。これらの結果から、小胞体ストレス依存的に形成される Derlins-Sec61 β -ARIH1-4EHP 複合体が、ERpQC 基質である特定の分泌タンパク質の翻訳を抑制することで、細胞質での分解負荷を軽減し、細胞質タンパク質の品質を維持していることが示されました。本研究は、小胞体膜上におけるストレス依存的な翻訳抑制という新たな分子メカニズムが、細胞全体のタンパク質品質の恒常性 (プロテオスタシス) の維持に重要な役割を果たすことを明らかにした重要な発見です。

図 2. 小胞体ストレス下での肝臓由来培養細胞内における凝集タンパク質 (緑) と核 (青)



Sec61 β 発現抑制細胞では凝集タンパク質の蓄積が増大する

図 3. 受精後 3 日齢胚ゼブラフィッシュにおける尾部運動の重ね合わせ画像



Sec61 β 発現抑制個体では泳動時の尾部の角度が小さく、異常な遊泳行動が見られる

3. 今後の展開

近年、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患、ならびに糖尿病などの代謝性疾患が、タンパク質品質異常により蓄積した凝集タンパク質によって引き起こされることが報告されています。本研究成果は、これらの疾患の発症メカニズムの理解を深めると同時に、細胞内で多くのタンパク質合成が行われる小胞体において、翻訳抑制を介して細胞全体のタンパク質品質を改善するという新たな治療戦略の基盤になることが期待されます。

◆ 用語説明

- (注1) 小胞体：膜タンパク質や分泌タンパク質などの合成を担う細胞小器官（オルガネラ）。
- (注2) (注 2) Derlins：小胞体の品質管理に機能する小胞体膜タンパク質。哺乳類細胞では Derlin-1, -2, -3 から成る Derlin ファミリーを構成する。
- (注3) 翻訳：DNA から転写された mRNA の塩基配列をもとに、リボソームがアミノ酸配列に変換して連結し、タンパク質を合成する過程。
- (注4) ユビキチンプロテアソームシステム：細胞内タンパク質に「ユビキチン」というタンパク質が付加（ユビキチン化）されることで分解標識となり、巨大なタンパク質分解装置である「プロテアソーム」によって分解される仕組み。
- (注5) Sec61 β ：小胞体膜上に局在し、Sec61 α および γ とともに、タンパク質の膜透過を担う Sec61 トランスロコンを構成する因子。
- (注6) ARIH1：RING-IBR (in-between-RING fingers)-RING ドメインを有する RBR 型のユビキチン転移酵素 (E3 リガーゼ)。ユビキチンまたはユビキチン様分子 ISG15 を標的タンパク質に付加する。
- (注7) 4EHP：翻訳開始因子 eIF4E の相同タンパク質 (eIF4E2 と呼ばれる)。mRNA の 5'末端のキャップ構造に結合し、翻訳を抑制する。

◆ 発表者

- 門脇 寿枝 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 学部准教授)
八田 知久 (ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社 RS グループ・グループリーダー)
杉山 和馬 (宮崎大学 農学部 獣医学科 学部4年)
深谷 知広 (宮崎大学 医学部 免疫学分野 学部准教授)
藤澤 貴央 (東京大学大学院 薬学系研究科 細胞老化生物学教室 助教)
濱野 崇 (青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科 修士1年)
村尾 直哉 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 助教)
高見 恭成 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 准教授)
三苫 修也 (宮崎大学 医学部 免疫学分野 助教)
夏目 徹 (産業技術総合研究所 生命工学領域 首席研究員)
佐藤 克明 (宮崎大学 医学部 免疫学分野 教授)
平田 普三 (青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科 教授)
上地 珠代 (宮崎大学 医学部 医学生物学分野 准教授)
西頭 英起 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 教授)

◆ 研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED)・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(JP25gm6410024)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (23K24215, 24K21975, 25K10202)、加藤記念バイオサイエンス振興財団、武田科学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、アステラス病態代謝研究会、東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点共同研究事業、徳島大学先端酵素学研究所共同利用・共同研究拠点事業の研究助成により実施されました。

◆ 論文情報

雑誌名：「EMBO Reports」(2026年1月27日 オンライン公開)

論文タイトル：Sec61 β maintains cytoplasmic proteostasis via ARIH1-mediated translational repression upon ER stress

著者：*Hisae Kadowaki, Tomohisa Hatta, Kazuma Sugiyama, Tomohiro Fukaya, Takao Fujisawa, Takashi Hamano, Naoya Murao, Yasunari Takami, Shuya Mitoma, Tohru Natsume, Katsuaki Sato, Hiromi Hirata, Tamayo Uechi, *Hideki Nishitoh (*：責任著者)

DOI：10.1038/s44319-026-00690-y

URL：<https://link.springer.com/article/10.1038/s44319-026-00690-y>

◆ 特許出願

特願 2024-197145 「翻訳調節剤のスクリーニング方法及び翻訳調節剤のスクリーニングキット」

◆ 参考論文

1. Hisae Kadowaki, Atsushi Nagai, Takeshi Maruyama, Yasunari Takami, Pasjan Satrimafitrah, Hironori Kato, Arata Honda, Tomohisa Hatta, Tohru Natsume, Takashi Sato, Hirofumi Kai, Hidenori Ichijo, *Hideki Nishitoh. Pre-emptive quality control protects the ER from protein overload via the proximity of ERAD components and SRP. **Cell Rep.** 13:944-956. (2015) DOI: [10.1016/j.celrep.2015.09.047](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.047)
- 2 *Hisae Kadowaki, Pasjan Satrimafitrah, Yasunari Takami, *Hideki Nishitoh. Molecular mechanism of ER stress-induced pre-emptive quality control involving association of the translocon, Derlin-1, and HRD1. **Sci. Rep.** 8:7317. (2018) DOI: [10.1038/s41598-018-25724-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-25724-x)
- 3 Hisae Kadowaki, *Hideki Nishitoh. Endoplasmic reticulum quality control by garbage disposal. **FEBS J.** 286, 232-240. (2019) DOI: [10.1111/febs.14589](https://doi.org/10.1111/febs.14589)

<研究に関するお問い合わせ>

門脇 寿枝 (かどわき ひさえ)

宮崎大学 医学部機能生化学 学部准教授

Tel : 0985-85-9529

E-mail: kadowaki@med.miyazaki-u.ac.jp

<報道に関するお問い合わせ>

宮崎大学 企画総務部総務広報課

Tel : 0985-58-7114

E-mail : kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp