

2026年6月17日

京都産業大学 広報部

神経変性疾患、がん、全色盲などの治療戦略開発の新たな可能性！ レドックス制御による小胞体ストレスセンサーATF6の 新たな活性化制御機構の解明

京都産業大学生命科学部の潮田亮教授、大学院生命科学研究科生の和田匠太らの研究グループは、酸化還元(レドックス)制御を介した小胞体ストレスセンサーATF6の新たな輸送・活性化調節機構を解明しました。本研究では、ATF6に輸送を促進する二量体と輸送を抑制する二量体の2つの状態が存在し、小胞体内の複数の酸化還元酵素がこれらの状態を切り替えることで、ATF6の輸送と活性化を制御していることを明らかにしました。ATF6は神経変性疾患やがん、全色盲などとの関連が報告されており、本成果は、これらの疾患発症メカニズムの理解や新たな治療戦略の開発につながることで期待されます。ぜひ取材いただき、広く紹介賜りますようお願い申し上げます。

【本件のポイント】

- ・小胞体ストレス応答において重要な役割を担うATF6は、神経変性疾患やがん、全色盲などとの関連が報告されているが、ATF6がどのように小胞体ストレスを感知し、輸送・活性化されるのかについては不明な点が多く残されていた。
- ・ATF6には輸送を促進する二量体と輸送を抑制する二量体の2つの状態が存在し、小胞体内の複数の酸化還元酵素がこれらの状態を切り替えることで、ATF6の輸送と活性化を精密に制御していることを明らかにした。
- ・今回明らかになったレドックス制御機構は、ATF6の活性化を人為的に調節する新たな手がかりとなる可能性があり、小胞体ストレス応答の異常が関わる疾患に対する新たな治療戦略の開発につながることで期待される。

掲載誌：米国科学雑誌『iScience』

掲載日：2026年6月4日(木)午前11時(米国東部時間)オンライン公開
2026年6月19日(金)冊子版掲載

論文名：「Regulation of the endoplasmic reticulum stress sensor ATF6 α through multiple oxidoreductases in the ER」
(小胞体内の複数の酸化還元酵素を介した小胞体ストレスセンサーATF6 α の制御)

著者：和田匠太¹、上垣日育、永田和宏、潮田亮²
(京都産業大学生命科学部、京都産業大学タンパク質動態研究所)
(¹筆頭著者、²責任著者)(研究当時)

D O I: [10.1016/j.isci.2026.116290](https://doi.org/10.1016/j.isci.2026.116290)

本件に関するお問い合わせ先

取材について：京都産業大学 広報部 TEL:075-705-1411

(計5枚)

レドックス制御による小胞体ストレスセンサーATF6 の新たな活性化制御機構の解明 ～神経変性疾患、がん、全色盲などの治療戦略開発の新たな可能性～

■研究体制

京都産業大学の研究グループ

■発表論文

「Regulation of the endoplasmic reticulum stress sensor ATF6 α through multiple oxidoreductases in the ER」

(小胞体内の複数の酸化還元酵素を介した小胞体ストレスセンサーATF6 α の制御)

■著者^{(1)筆頭著者、^{2)責任著者}(研究当時)}

和田匠太¹、上垣日育、永田和宏、潮田亮²(京都産業大学生命科学部、京都産業大学タンパク質動態研究所)

■研究のポイント

- ・ATF6 には、輸送を促進する二量体と、輸送を抑制する二量体の2つの状態が存在する。
- ・小胞体内の複数の酸化還元酵素が、ATF6 の二量体の状態を切り替えることで、その輸送と活性化を制御する。
- ・ERdj5 は、従来知られていた還元酵素としての働きだけでなく、ATF6 に対して酸化酵素として働く。
- ・色覚異常に関連する ATF6 変異では、ATF6 の輸送に必要な二量体形成が低下する。

■概要

京都産業大学 生命科学部の潮田亮教授、生命科学研究科大学院生の和田匠太らの研究グループは、酸化還元(レドックス)¹⁾制御を介した ATF6 の新たな輸送調節機構を解明しました。この調節機構の発見は、小胞体ストレス応答において中心的な役割を担う ATF6 が、どのようにストレスを感知し、輸送・活性化されるのかを理解するうえで重要な成果です。ATF6 は神経変性疾患やがんなど、さまざまな疾患との関連が報告されていることから、本研究の成果は疾患発生メカニズムの理解や新たな治療法開発の足掛かりになることが期待されます。

本研究の成果は、2026年6月4日(木)午前11時(米国東部時間)に iScience のオンライン版で公開され、2026年6月19日(金)発行の冊子版に掲載されます。

■背景

私たちの体を構成する細胞の中には、「小胞体」と呼ばれる細胞小器官があります。小胞体は、細胞内で作られる多くのタンパク質が正しい形に折りたたまれ、成熟するための重要な場所です。小胞体では、タンパク質の折りたたみを助ける分子シャペロンや、タンパク質の構造を安定化させる酸化還元酵素が働いており、細胞内のタンパク質品質管理を支えています。しかし、細胞がストレスを受けると、正しく折りたたまれなかったタンパク質が小胞体内に蓄積し、この状態は「小胞体ストレス²⁾」と呼ばれ、放置されると細胞の機能低下や疾患の原因となります。そこで細胞は、小胞体ストレス応答(Unfolded protein response; UPR)³⁾と呼ばれる防御機構を働かせ、異常なタンパク質の蓄積を防いでいます。この小胞体ストレス応答において重要な役割を担うのが、ATF6 というセンサータンパク質です。ATF6 は通常、小胞体に存在していますが、小胞体ストレスが生じるとゴルジ体へ移動し、切断を受けることで活性化します。活性化した ATF6 は、タンパク質の折りたたみやタンパク質品質管理に関わる遺伝子の発現を促し、小胞体の機能を回復させます。一方

で、ATF6 がどのように小胞体ストレスを感知し、ゴルジ体へ輸送されるのかについては、まだ不明な点が多く残されていました。本研究では、ATF6 の構造を安定化するジスルフィド結合⁴に着目し、ATF6 の輸送と活性化が小胞体内の酸化還元酵素によって制御されていることを明らかにしました。

■研究成果

本研究グループは、ATF6 の小胞体内腔領域に形成されるジスルフィド結合に注目しました。その結果、ATF6 がジスルフィド結合依存的な 2 種類の二量体を形成し、それぞれの二量体が ATF6 の輸送に影響を与えることを見出しました。特に、ATF6 の特定のシステイン残基を介した二量体形成は、小胞体からゴルジ体への輸送を促進する一方、別のシステイン残基を介した二量体形成は輸送を抑制することが示されました。さらに、ATF6 のこれらのジスルフィド結合は、小胞体内に存在する複数の酸化還元酵素によって制御されていることが明らかになりました。具体的には、酸化還元酵素 ERdj5 と PDIR は ATF6 の輸送を促進するジスルフィド結合の形成に関与し、ERp18 は ATF6 のジスルフィド結合の形成を抑制する方向に働くことが示されました。また、全色盲(Achromatopsia)⁶に関連する ATF6 変異体では、輸送に必要な二量体形成が著しく低下していることも明らかになりました。これらの結果から、小胞体内の複数の酸化還元酵素が、ATF6 の二量体形成を調節することで、輸送・活性化を精密に制御していることが明らかになりました。これらの発見により、小胞体ストレス応答において ATF6 がどのように活性化されるのかについて、理解が大きく進展しました。

■今後の展開

本研究により、ATF6 の輸送と活性化が、小胞体内の複数の酸化還元酵素によって制御されていることが明らかになりました。ATF6 は、小胞体ストレス応答を担う主要なセンサータンパク質の 1 つであり、小胞体ストレスから細胞を守る重要な役割を果たしています。一方で、ATF6 の機能異常は、神経変性疾患やがん、全色盲など、さまざまな疾患との関連が報告されています。そのため、ATF6 がどのように活性化されるのかを理解することは、小胞体ストレス応答の基礎的な理解にとどまらず、疾患発症メカニズムの解明にもつながる重要な課題です。今回明らかになったレドックス制御機構は、ATF6 の活性化を人為的に調節する新たな手がかりとなる可能性があります。今後、ATF6 のジスルフィド結合状態や、それを制御する酸化還元酵素の働きをさらに詳しく解析することで、小胞体ストレス応答の異常が関わる疾患に対する新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

■謝辞

本研究は、科学研究費補助事業における学術変革領域研究(A)「新興硫黄生物学が拓く生命原理変革」研究領域 研究課題名「タンパク質品質管理を支える電子移動媒体としての超硫黄分子の役割」(課題番号:21H05268 研究代表者:潮田 亮)、科研費「基盤研究(B)」(課題番号:JP22H02622 研究代表者:潮田 亮)、国際共同研究加速基金(国際先導研究)研究課題名「レドックス超分子の生命機能解明に向けたグローバルな研究先導」(課題番号:23K20040 研究代表者:潮田 亮)、日本医療研究開発機構(AMED)における革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」研究領域 研究課題名「プロテオスタシスにおけるタンパク質構造形成機構の包括的解明」(課題番号:JP21GM1410008 研究代表者:田口 英樹 研究分担者:潮田 亮)、AMED における革新的先端研究開発支援事業 PRIME「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究領域 研究開発課題名「小胞体への還元ストレス伝播機構と臓器間レドックス連関の解明」(課題番号:JP25gm6910021 研究代表者:潮田 亮)、科学技術振興機構(JST)における次世代研究者挑戦的研究プログラム(Spring) (課題番号:JPMJSP2157 研究代表者:和田匠太)および武田科学振興財団の支援により実施されました。

■用語・事項の解説

1. 酸化還元(レドックス)

分子の間で電子の受け渡しが起こる反応のこと。電子を失う反応を酸化、電子を受け取る反応を還元という。

2. 小胞体ストレス

小胞体内に、正しく折りたたまれなかったタンパク質や異常なタンパク質が蓄積し、小胞体の機能に負荷がかかった状態のこと。小胞体ストレスが長く続くと、細胞の機能低下や細胞死につながり、さまざまな疾患を引き起こす。

3. 小胞体ストレス応答(Unfolded protein response; UPR)

細胞が小胞体ストレスを軽減するために働かせる防御機構のこと。小胞体ストレスセンサータンパク質が小胞体ストレスを感知し、活性化することで、タンパク質の翻訳抑制やタンパク質の折りたたみを助ける因子、異常タンパク質を分解する因子の発現を高めることで、小胞体の機能回復を促す。

4. ジスルフィド結合

タンパク質中、またはタンパク質間にある2つのシステイン残基の間に形成される結合のこと。タンパク質の立体構造を安定化する役割を持つほか、結合の形成や切断によってタンパク質の働きを調節する。

5. 全色盲(Achromatopsia)

色覚異常の一種で、色の識別が著しく困難になる疾患である。色を感じる視細胞である錐体細胞の機能異常によって生じ、色の見え方の異常に加えて、視力低下やまぶしさを感じやすいといった症状を伴う。いくつかのATF6遺伝子の変異は全色盲との関連が報告されている。

■論文情報

論文タイトル	「Regulation of the endoplasmic reticulum stress sensor ATF6 α through multiple oxidoreductases in the ER」 (小胞体内の複数の酸化還元酵素を介した小胞体ストレスセンサーATF6 α の制御)
掲載誌	米国科学雑誌「iScience」
掲載日	2026年6月4日(木)午前11時(米国東部時間)オンライン公開 2026年6月19日(金)冊子版掲載
著者	和田匠太 ¹ 、上垣日育、永田和宏、潮田亮 ² (京都産業大学生命科学部、京都産業大学タンパク質動態研究所) (¹ 筆頭著者、 ² 責任著者)(研究当時)
DOI	10.1016/j.isci.2026.116290

【研究に関する問い合わせ】

京都産業大学 教授 潮田 亮 (うしおだ りょう)

TEL:075-705-3017 Email:ryo3ussy3@cc.kyoto-su.ac.jp

研究室ホームページ:<https://ushioda-lab.com/>

【報道に関する問い合わせ】

京都産業大学 広報部

TEL:075-705-1411 FAX:075-705-1987 E-mail:kouhou-bu@star.kyoto-su.ac.jp

■添付資料

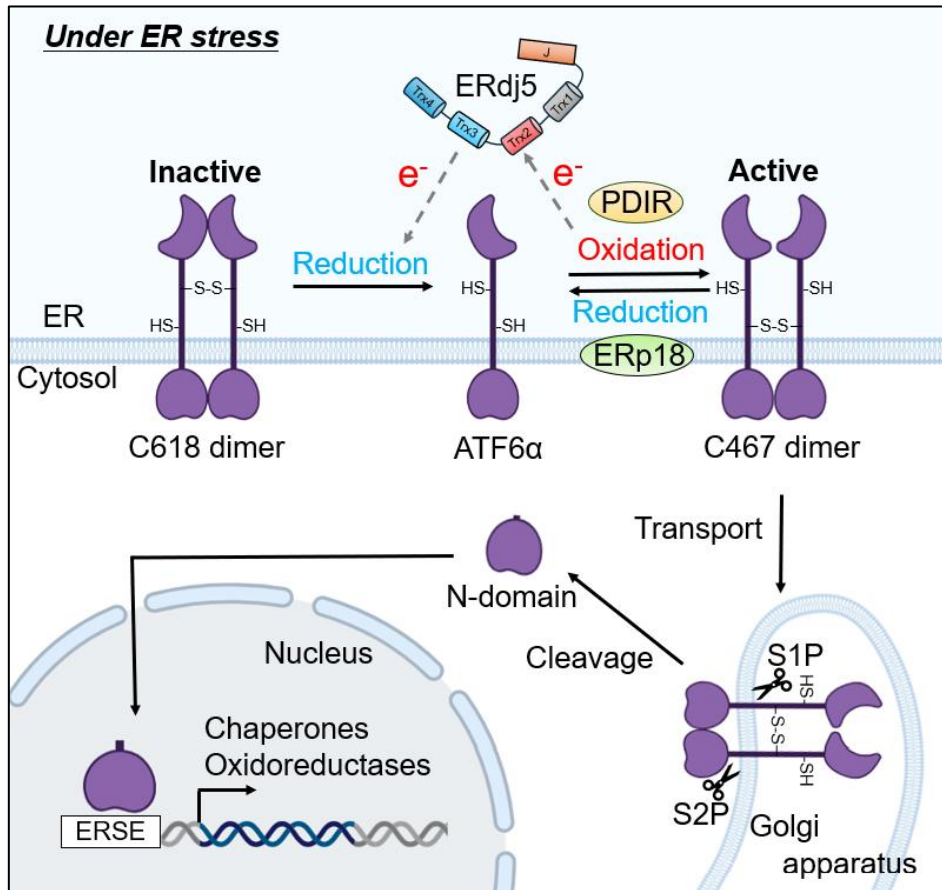


図: レドックス制御を介したATF6 α の活性化機構

通常条件下では、ATF6はC467二量体、C618二量体または単量体として小胞体に局在し、ATF6の二量体化はERdj5、PDIR、およびERp18によって制御されている。小胞体ストレス時には、ATF6単量体がERdj5のTrx2ドメインを介してC467二量体を形成し、その後小胞体からゴルジ体へ輸送される。

以上