HIROSAKI UNIVERSITY

# プレス発表資料
## PRESS RELEASE

令和 8 年 11 月 26 日

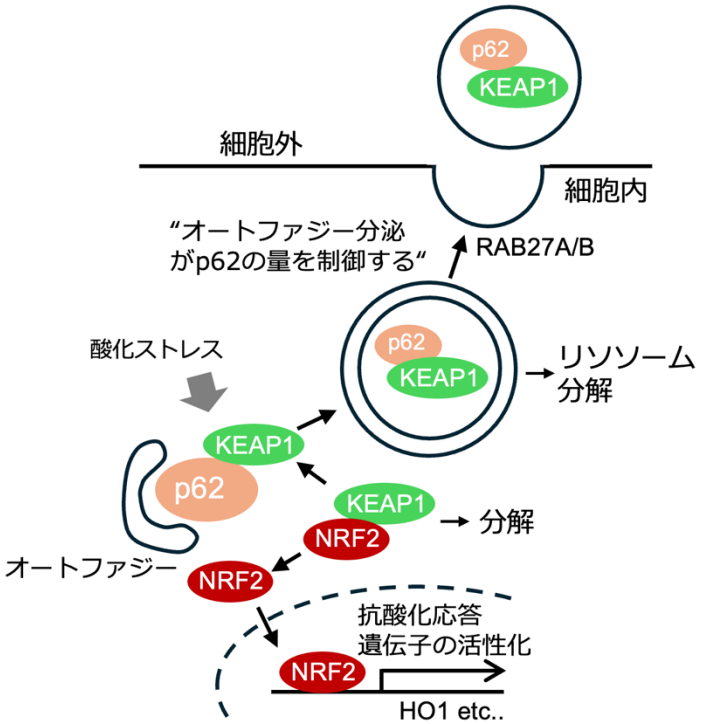
報 道 関 係 各 位

国立大学法人弘前大学

# 細胞は不要なタンパク質を外へ運び出し、ストレス防御に役立てていた

【発表のポイント】

・不要タンパク質の「仕分け役」**p62** (注 1) は、細胞内で分解されて終わると考えられてきました。
・今回、p62 が膜の袋に包まれ、**細胞の外へ運び出されている**ことを発見しました。その量は分解される量に匹敵します。
・運び出しには、p62 同士が集まって**かたまりを作る性質**が必要でした。
・一緒に出ていく **KEAP1** (注 2) の放出を止めると、酸化ストレス (注 3) への防御反応が弱まりました。



HIROSAKI UNIVERSITY

# プレス発表資料
## PRESS RELEASE

## 【発表概要】

細胞は不要になったタンパク質を絶えず片づけています。その代表が「オートファジー」(注 4)で、不要物を膜で包み、リソソーム(注 5)という分解工場へ送ります。何を捨てるか見分けて集める仕分け役が p62 です。これまで p62 は、集めた不要物とともに分解されて消えると考えられてきました。弘前大学農学生命科学部の森田英嗣教授らの研究グループは、p62 のもう一つの行き先を突き止めました。p62 は膜の袋（細胞外小胞）(注 6)に入って細胞の外へ継続的に運び出されており、その量は細胞内で分解される量に匹敵していました。細胞の片づけには「分解して無くす」だけでなく、「外へ出して手放す」出口もあったことになります。さらにこの運び出しを止めると、p62 と一緒に出ていた KEAP1 が細胞内にたまり、酸化ストレスから身を守る遺伝子のスイッチ（NRF2）のはたらきが弱まりました。細胞が不要物を捨てる力が、ストレスへの備えとも結びついている可能性を示す結果です。p62 は、アルツハイマー病や ALS など多くの神経変性疾患で患者さんの脳にたまることが知られており、不要物を外へ出すしくみの理解は、これらの病気の解明にもつながると期待されます。

本成果は、英国の科学誌「eLife」に査読付きプレプリントとして公開されました。

## 【発表内容】

### 光るタグを使った新しい計測法

細胞の外に出る p62 はごくわずかで、従来の方法では量を測れませんでした。無理に大量に作らせると、p62 が本来とは違うふるまいをしてしまう問題もありました。

そこで研究グループは、**HiBiT**(注 7)というわずか 11 アミノ酸の発光タグを、ゲノム編集(注 8)で細胞が元々もつ p62 の遺伝子に組み込みました。このタグは相手役と出会うと発光するため、微量でも光の強さとして測れます。細胞が本来作る量のまま調べられる点も利点です。

さらに、相手役が膜を通り抜けられない性質を利用しました。膜を壊したときだけ光るなら、その p62 は袋の中にあることになります。これにより「どれだけ出ているか」と「膜に包まれているか」を同時に調べられます。

### p62 は常に膜の袋に包まれて外へ出ている

p62 は刺激がなくても絶えず放出され、その割合はオートファジーの目印 LC3(注 9)とほぼ同程度でした。外にある p62 はほぼすべてが袋の中に入っていました。

リソソームの働きを薬で止めると、放出量はさらに増えました。分解の出口がふさがれると、外へ出す出口を強めて対応していると考えられます。一方、オートファジーに必要な遺伝子を欠いた細胞では、この増加分だけがなくなり、もともとの放出は残りました。p62 の出口は一本道ではなく、**オートファジーに頼る経路と頼らない経路が並行して働いている**ことが示されました。

### 「かたまりごと」運ばれる

p62 には、不要物の目印を認識する部分、オートファジーの膜とつながる部分など複数の機能部位があります。これらを一つずつ壊して調べたところ、放出量が大きく減ったのは**p62 同士が結合してかたまりを作る部分**を壊したときだけでした。

細胞内で p62 は、不要物とともに集まって大きな構造を作ります。細胞は p62 を 1 分子ずつ選ぶのではなく、この**かたまりを単位としてまとめて外へ出している**ことになります。

### 酸化ストレスへの備えとのつながり

p62 の結合相手 **KEAP1** は、酸化ストレスに対抗する遺伝子のスイッチ役 NRF2 を抑える「ブレーキ」です。今回、KEAP1 も p62 と同じ袋に入って外へ出ていることがわかりました。

そこで袋を外へ送り出すのに必要な RAB27 の働きを妨げると、p62 と KEAP1 はいずれも細胞内にとどまりました。この状態で酸化ストレスを与えると、防御遺伝子の反応が弱まっていました。細胞が日常的にブレーキ役を捨てていることが、ストレスに素早く応じる余力につながっている可能性があります。ただし今回示されたのは対応関係であり、因果関係の確定には今後の検証が必要です。

### この発見が意味すること

私たちの体は、呼吸によってエネルギーを作り出すたびに、細胞を傷つける活性酸素を生み出しています。紫外線や大気汚染、喫煙、炎症、そして加齢も、その量を押し上げます。細胞は生きている限り酸化ストレスにさらされ続けており、これに抗う力が衰えることが、動脈硬化や肝臓・腎臓の病気、神経の変性、がんなど、幅広い病気の背景にあると考えられています。その防御を一手に引き受けるスイッチが NRF2 であり、創薬の標的としても世界的に注目されています。

今回の結果は、細胞がこのスイッチのブレーキ役である KEAP1 を、ゴミと一緒に外へ捨てることで、いつでも身構えられる状態を保っているらしいことを示しています。細胞の「片づけ」は、不要物を減らす作業であると同時に、ストレスに立ち向かうための準備でもある——そう捉え直すことができます。年齢とともに細胞の捨てる力が衰えることが、なぜ病気のリスクにつながるのか。その理解に、新しい道筋を与える可能性があります。

また、p62 を作る遺伝子（SQSTM1）の変異は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）や骨パジェット病などの原因として知られています。p62 のかたまりは、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめ多くの神経変性疾患の患者さんの脳にも蓄積します。p62 が細胞の外へ出る道筋が見えたことで、これらの病気で異常なかたまりがたまるしくみや、それが細胞から細胞へ広がるしくみを考えるうえでの、新しい手がかりが得られました。

**今後の展望**

p62 は血液中でも検出され、ある遺伝性の神経疾患では病気の重さと関係するという報告があります。今回の計測法は、細胞外に出るタンパク質の量を正確に測る手段となるため、病気の状態を映す指標（バイオマーカー）(注 10) の研究にも役立つと期待されます。神経変性疾患で細胞間を広がると考えられているタンパク質など、他の分子にも応用できます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、文部科学省 J-PEAKS、弘前大学次世代重点研究分野支援事業の支援を受けて行われました。

## 【発表者】

弘前大学農学生命科学部分子生命科学科　細胞分子生物学分野
森田 英嗣（教授）

## 【論文情報】

雑 誌 名 ： eLife
論文題目 ： Secretion is a second fate for p62 and is coupled to KEAP1/NRF2 signaling
著　　者 ： Koki Saito, Tomohiro Takahashi, Masashi Arakawa, Eiji Morita*（*責任著者）

D O I ： 10.7554/eLife.113367.1
U R L ： https://elifesciences.org/reviewed-preprints/113367

## 【用語解説】

**注 1. p62（ピー・ロクジュウニ）**
正式名称は SQSTM1（セクエストソーム 1）。細胞の中で不要になったタンパク質や傷んだ構造物に付けられた目印を見分け、処分の対象として集める「仕分け役」のタンパク質です。

**注 2. KEAP1 と NRF2**
NRF2 は、酸化ストレスから細胞を守る多数の遺伝子を一斉に働かせるスイッチ役のタンパク質です。KEAP1 はふだん NRF2 を抑え込んでおく「ブレーキ」として働き、ストレスがかかるとこの抑えが外れて NRF2 が働き出します。

**注 3. 酸化ストレス**
呼吸や炎症などに伴って生じる反応性の高い酸素（活性酸素）が過剰になり、細胞のタンパク質や遺伝子を傷つけている状態のことです。老化やさまざまな病気との関わりが指摘されています。

**注 4. オートファジー**
細胞が自分の中の不要物や傷んだ部品を膜で包み込み、分解して再利用するしくみです。細胞の健康を保つ基本的な「片づけ」の機構で、2016 年のノーベル生理学・医学賞の対象となりました。

**注 5. リソソーム**
細胞の中にある、分解酵素を詰め込んだ小さな袋状の構造です。オートファジーで包み込まれた不要物はここへ運ばれて分解されます。細胞の「分解工場」にあたります。

**注 6. 細胞外小胞**
細胞が外へ放出する、膜に包まれた直径数十〜数百ナノメートルの小さな袋です。中にタンパク質や核酸を入れて運ぶため、細胞どうしの情報のやりとりや、病気の診断材料として注目されています。

**注 7. HiBiT（ハイビット）**
わずか 11 個のアミノ酸からなる小さな標識（タグ）です。相手役のタンパク質（LgBiT）と出会うと結合して発光酵素となり光を出すため、タグを付けたタンパク質がどこにどれだけあるかを、光の強さとして高い感度で測ることができます。

**注 8. ゲノム編集**

細胞がもともともっている遺伝子の狙った場所を、正確に書き換える技術です。本研究では、p62 の遺伝子に HiBiT の配列を直接書き加えることで、細胞が本来作る量のまま p62 を観察できるようにしました。

**注 9. LC3**

オートファジーで不要物を包み込む膜の表面に付くタンパク質で、オートファジーが働いているかどうかを知るための代表的な目印として使われます。

**注 10. バイオマーカー**

血液や尿などを調べることで、病気の有無や進行の度合いを客観的に知る手がかりとなる物質のことです。

【取材に関するお問い合わせ先】

（　所　属　）　弘前大学農学生命科学部

（役職・氏名）　教授・森田英嗣

（電話・FAX）　0172-39-3586

（Ｅ－ｍａｉｌ）　moritae@hirosaki-u.ac.jp