

令和7年3月19日

分野：生命科学、薬学 キーワード：タンパク質分解、炎症性疾患、細胞内の原理

【情報解禁設定 3月24日19時（日本時間）】

タンパク質分解のホコとタテ：疾患を防ぐ酵素たちのせめぎ合いを発見 —炎症疾患の新たな治療戦略に道筋—

星薬科大学の大竹史明准教授らの研究グループは、細胞内のタンパク質分解の促進因子（ホコ）と抑制因子（タテ）がせめぎ合う新原理を発見し、3月24日に英国科学誌『**ネイチャー・コミュニケーションズ**』に発表します。

【研究成果のポイント】

1. 細胞内のタンパク質は、分解の目印である「ユビキチン」^{注1}を付加されると分解されます。タンパク質分解の異常は**がんや神経変性疾患、免疫疾患など様々な疾患**を引き起こします。細胞内ではユビキチンを付加する酵素と切断する酵素が拮抗しています。両者がせめぎ合う中でどのようにしてタンパク質の分解が達成されるのでしょうか？これは「**ホコとタテ**」の**故事にも似た謎**でした。
2. 本研究は、2種類のユビキチン付加酵素（ホコ）である TRIP12 と UBR5 ^{注2}が、両者が存在する場合のみ、**ユビキチン切断酵素（タテ）**である OTUD5 ^{注2}の分解を促進することを見出しました。そのメカニズムを検討した結果、TRIP12 と UBR5 が協力することで、OTUD5 によって切断できない形状のユビキチンを付加することが判明しました。
3. OTUD5 は細胞の炎症応答を抑える働きをもっており、TRIP12・UBR5・OTUD5 の拮抗は炎症応答を制御していることがわかりました。
4. 本研究は**細胞内のタンパク質分解をめぐるせめぎ合いと、その勝敗を決する仕組み**を発見しました。この知見は**炎症疾患などの新たな治療戦略**につながる可能性があります。

【概要】

星薬科大学 先端生命科学研究所の大竹史明准教授（責任著者）、森田真衣さん（薬学研究科修士2年：筆頭著者）、高尾美優さん（薬学部創薬科学科4年）、千葉峻太郎さん（薬学研究科修士1年）らは、鳥取大学の佐藤裕介准教授、徳久歩乃佳さん（鳥取大学大学院博士1年）、東京大学の佐伯泰教授らとの共同研究により、細胞内のタンパク質分解をめぐるせめぎ合いの新たな原理を世界で初めて発見しました。

細胞内で遺伝子の情報を元に合成されたタンパク質は、役割を終えると分解されます。適切に分解が行われないと、不要なタンパク質が細胞内に蓄積し、**がんや神経変性疾患、炎症**

疾患などの疾患を引き起こします。逆に、必要なタンパク質が過剰に分解されてしまうと細胞が機能しなくなり、やはり疾患の原因になります。したがって、細胞内のタンパク質分解は適切なレベルを保つよう厳密に調節されています。

細胞内で分解されるべきタンパク質には「ユビキチン」と呼ばれる目印（荷札のようなもの）が付加され、ユビキチンでタグ付けされたタンパク質は「プロテアソーム」^{注1)}と呼ばれる分解工場に運ばれて分解されます。細胞内にはユビキチンを付加する酵素、切断する酵素が多数存在し、バランスが保たれています。いわば、タンパク質分解の「ホコ」と「タテ」が細胞内でせめぎ合っている状態です。では、タテとホコの勝敗を決めるルールはあるのでしょうか？（図1A）

今回研究グループは、2種類のユビキチン付加酵素（ホコ）である TRIP12 と UBR5 が、両者が共存する場合のみ、ユビキチン切断酵素（タテ）である OTUD5 の分解を促進することを見出しました。

そのメカニズムを調べたところ、次の結果を得ました。①UBR5 が付加したユビキチン（K48 型）は OTUD5 によって容易に切断される（図 1 B）、②TRIP12 が付加したユビキチン（K29 型）は分解のタグとして機能しないが、OTUD5 に対して耐性をもち切断されない（図 1 B）、③TRIP12 と UBR5 が協力して付加したユビキチン（K29/K48 分岐型）は、OTUD5 に耐性がある上に分解のタグとして働く。つまり、2種類のユビキチン付加酵素が協力した時に切断酵素とのせめぎ合いに勝利することがわかりました（図 1 C）。

OTUD5 は炎症応答の抑制因子であり、TRIP12/UBR5 による分解制御が働かずに OTUD5 が蓄積すると、細胞の炎症応答が抑制されることもわかりました（図 1 C）。

以上、細胞内のタンパク質分解をめぐるせめぎ合いと、その勝敗を決する新たな原理を発見しました。この知見は炎症疾患などの新たな治療戦略につながる可能性があります。研究成果は 2025 年 3 月 24 日（日本時間 19 時）に英国科学誌『ネイチャー』姉妹紙である『ネイチャー・コミュニケーションズ』オンライン版に掲載されます。

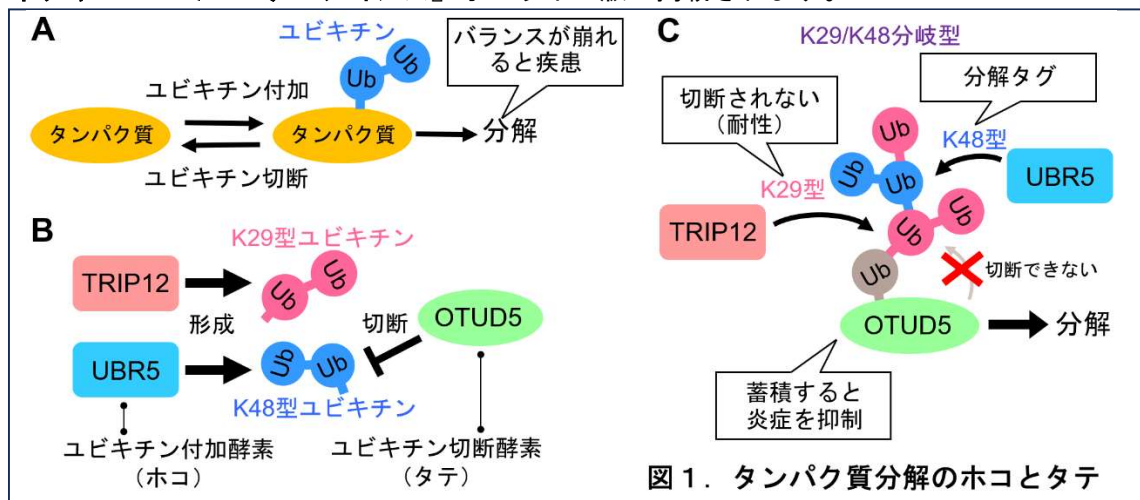


図 1. タンパク質分解のホコとタテ

【研究の背景】

私たちの細胞内には 1 万種類以上ものタンパク質が存在します。これらのタンパク質は遺伝子の情報を元に合成され、細胞内で様々な機能を発揮し、役割を終えたタンパク質が分解されます。このような適切な分解が行われないと、不要なタンパク質が蓄積し、がんや神経変性疾患、炎症疾患など様々な疾患の原因となります。

細胞内のタンパク質分解を担う主要な経路の一つは、ユビキチン・プロテアソーム系^{注1)}と呼ばれる経路です。細胞内で不要になったタンパク質は、「ユビキチン」^{注1)}と呼ばれるタグ（目印）を付加されます。目印を付けられたタンパク質はタンパク質分解酵素「プロテアソーム」に運ばれて分解されます。ユビキチンを付加する酵素は約 600 種類も存在し、特定のタンパク質を狙ってユビキチンを付加し、そのタンパク質を分解に導きます。

一方、細胞内にはユビキチンを切断する酵素も 100 種類以上存在し、ユビキチン付加酵素に拮抗しています。この拮抗により、標的となるタンパク質へのユビキチンの付加が適切なレベルに保たれ、タンパク質分解のバランスが維持されています。

【本研究の成果】

私たちはユビキチン付加酵素である TRIP12 と UBR5 に着目して研究を行いました。付加されたユビキチン同士が鎖状に連結した「ユビキチン鎖^{注3)}」と呼ばれる形状が分解の目印になりますが、TRIP12 と UBR5 はそれぞれ「K29 型^{注3)}」と「K48 型^{注3)}」という異なるタイプのユビキチン鎖を形成します。今回、TRIP12 と UBR5 に共通する分解標的として、ユビキチン切断酵素である OTUD5 を発見しました。

TRIP12 と UBR5 は共存していると OTUD5 の分解を促進しました。一方、どちらか片方だけが存在している時には OTUD5 は分解を受けず、細胞内で蓄積しました。

そのメカニズムを検討したところ、OTUD5 は K48 型のユビキチン鎖を容易に切断するため、UBR5 だけでは OTUD5 の分解を促進できないことがわかりました。一方、TRIP12 が形成する K29 型のユビキチン鎖はそれ自身では分解の目印として働くことができませんが、OTUD5 に耐性をもち切断を免れることがわかりました。TRIP12 と UBR5 が共存すると、K29 型と K48 型が入り混じった「K29/K48 分岐型ユビキチン鎖^{注3)}」を形成しました。この分岐型ユビキチン鎖は OTUD5 に耐性の K29 型と、分解タグとして働く K48 型が混合しているため、OTUD5 の分解を強力に誘導することがわかりました。

最後に、OTUD5 は炎症性サイトカインによって惹起される炎症応答の抑制因子であり、今回見出した OTUD5 の分解制御機構は、細胞の炎症応答を適切なレベルに維持していることがわかりました。さらに、TRIP12/UBR5 によるタンパク質分解機構には一般性があり、OTUD5 のみならず、OTUD5 と会合することで分解から保護されている幅広いタンパク質群にも関与することがわかりました。

【今後の展望および波及効果】

ユビキチン付加酵素が狙ったタンパク質を分解に導くためには、ユビキチン切断酵素に拮抗・凌駕する必要があります。しかし、これら対照的な酵素同士のせめぎ合いはこれまでよくわかっていませんでした。本研究で、このタンパク質分解をめぐるせめぎ合いに勝敗をつける細胞内メカニズムが明らかになりました。TRIP12、UBR5、OTUD5の3種類の酵素には「じゃんけん」のような互いの優劣があり、TRIP12とUBR5が協調することでOTUD5の分解を促進します。今回見出したようなユビキチン付加酵素・切断酵素のせめぎ合いは、細胞がタンパク質分解を調節する様々な局面に普遍的な問題だと考えられます。

ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解は多様な疾患に関与することが知られています。今回見出したOTUD5の分解機構を阻害することができれば、OTUD5を蓄積させ炎症応答を緩和することが可能となります。したがって、今回見出したメカニズムは、炎症疾患をはじめとする様々な疾患に対する治療戦略を提供する可能性があります。

【研究者のコメント】

星薬科大学・大竹史明准教授

細胞内のタンパク質分解機構が崩れると、様々な疾患につながります。今回、タンパク質分解のバランスを調節する細胞内の巧妙な仕掛けの一つが明らかになりました。

【論文タイトル】

Combinatorial ubiquitin code degrades deubiquitylation-protected substrates
ユビキチンコードの組み合わせが脱ユビキチン化で保護された標的を分解する

【著者】

Mai Morita, Miyu Takao, Honoka Tokuhisa, Ryotaro Chiba, Shota Tomomatsu, Yoshino Akizuki, Takuya Tomita, Akinori Endo, Yasushi Saeki, Yusuke Sato, and Fumiaki Ohtake*

森田真衣（筆頭著者）、高尾美優、徳久歩乃佳、高尾美優、千葉峻太郎、友松翔太、秋月慶乃、富田拓也、遠藤彰則、佐伯泰、佐藤裕介、大竹史明（星薬科大学：責任著者）

【掲載誌】

英国科学誌『**Nature Communications**』

doi; 10.1038/s41467-025-57873-9

【研究資金】

本研究は日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究（B））、文部科学省科学研究費補助金（学術変革領域研究「タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー」）、AMED-CREST（プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出）、（公財）武田科学振興財団、（公財）内藤記念科学振興財団などの支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1) ユビキチン・プロテアソーム

細胞内で不要になったタンパク質は分解され、新しく合成されたタンパク質に置き換わっています。分解されるべきタンパク質を選別するための「目印（タグ）」の役割を果たすのが「ユビキチン」です。不要になったタンパク質は、「ユビキチン付加酵素」によって、ユビキチンを付加されます（ユビキチン化と呼ばれる）。ユビキチンを付加されたタンパク質は、タンパク質分解酵素である「プロテアソーム」へと運ばれて、分解されます。ユビキチンが鎖状に連なったものは「ユビキチン鎖」と呼ばれ、形状によって機能が異なると考えられています。一連の細胞内経路は「ユビキチン・プロテアソーム系」と呼ばれています。細胞内で分解されるべきタンパク質（不要になったタンパク質）にユビキチンを付加する酵素＝ユビキチン付加酵素が、各々が特定のタンパク質を見分けてユビキチンを付加する役割を持っています。

注2) TRIP12・UBR5・OTUD5

TRIP12、UBR5 はユビキチンリガーゼと呼ばれる酵素であり、標的となるタンパク質にユビキチンを付加し、当該タンパク質の分解を促進します。TRIP12 は K29 型、UBR5 は K48 型（K はリシン残基を表す）のユビキチン鎖（注3参照）を特異的に形成します。

OTUD5 は脱ユビキチン化酵素と呼ばれる酵素であり、ユビキチン鎖を切断することで、タンパク質分解に拮抗しています。

注3) K29 型・K48 型ユビキチン鎖

ユビキチンは互いに連結して鎖状に連なります。このようなユビキチン多量体は「ユビキチン鎖」と呼ばれます。連結に使われるリシン残基の部位によってユビキチン鎖の構造は異なるため、それぞれ特異的な機能を発揮します。K48 型ユビキチン鎖はプロテアソーム（注1参照）に運搬される目印となることで、タンパク質の分解を促進します。この2種類のタイプが入り混じったユビキチン鎖を「K29/K48 分岐型ユビキチン鎖」と呼びます。

【問い合わせ先】

〈研究に関すること〉

星薬科大学先端生命科学研究所

准教授 大竹史明

E-mail: f-ohtake[at]hoshi.ac.jp

〈星薬科大学および報道に関すること〉

星薬科大学

〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

星薬科大学イノベーションセンター

部長 吉田秀保

E-mail: h-yoshida[at]hoshi.ac.jp