

プレス発表資料



令和 7 年 11 月 28 日
秋 田 大 学

細胞内分泌経路ではたらく自己制御システムの発見

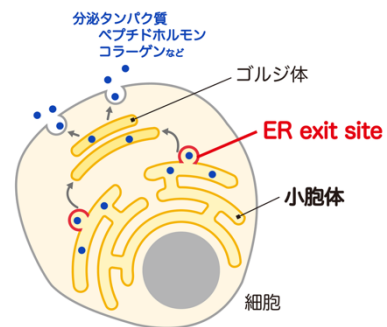
○ 概要

秋田大学(学長：南谷佳弘)大学院医学系研究科 情報制御学・実験治療学講座の前田深春助教、齋藤康太教授らは、国立循環器病研究センターとの共同研究により、細胞の分泌を担う「ER exit site」において、分泌機能が自己調節されるメカニズムを新たに発見しました。

細胞外へ分泌されるタンパク質は、細胞内の小胞体で合成された後、ER exit site から細胞外へ輸送されます。ER exit site は細胞の分泌を司るハブとして機能しますが、その機能調節のメカニズムはよくわかっていませんでした。本研究では、ER exit site に存在し ER exit site の形成に必須な 2 つのタンパク質 TANGO1 と Sec16A が、細胞内に備わった自己調節的なリン酸化制御によって、分泌に適切な状態に保たれていることを明らかにしました。本研究成果は現地時間 11 月 25 日に米国の科学雑誌 Nature Communications にオンライン掲載されました。

○ 研究の背景

私たちの身体を構成する「細胞」は、ペプチドホルモンやコラーゲンなど多くのタンパク質を細胞外に分泌しています。これらのタンパク質は、細胞内の「小胞体」で合成され、小胞体の特殊な領域である「ER exit site」から小胞体の外へ輸送されます。ER exit site は細胞の分泌に不可欠な場所ですが、ER exit site からの分泌がどのように適切な状態に保たれているのかはよくわかっていませんでした。



○ 研究結果

CK1 α による Sec16A,および TANGO1 のリン酸化と FAM83A による制御

齋藤教授らの研究グループは、これまで ER exit site の形成に Sec16A と TANGO1 という 2 つの因子の相互作用が必要であることを示してきました。今回の研究では、Sec16A の新たな結合因子としてカゼインキナーゼ 1 α (CK1 α)を同定しました。さらに、CK1 α は Sec16A と TANGO1 の両方をリン酸化することも明らかにしました。

また、CK1 α は FAM83A という足場タンパク質 (スキャフォールド)によって Sec16A に引き寄せられることを発見しました。加えて、Sec16A がリン酸化されると FAM83A との結合が弱まることを明らかにしました。これは、FAM83A が Sec16A および TANGO1 の過剰なリン酸化を防ぐ負のフィードバックループとして機能することを示唆しています。

空間的に異なる脱リン酸化メカニズム

Sec16A のリン酸化修飾を取り除く酵素として、細胞質に局在する PPP6R3/PPP6C 複合体を新たに同定しました。また、TANGO1 の脱リン酸化酵素として小胞体に局在する

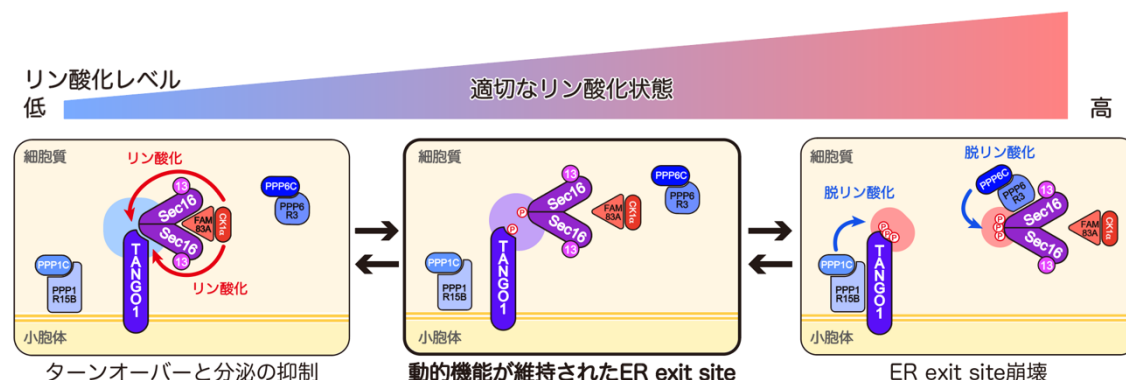
PPP1R15B/PPP1C 複合体を単離しました。これにより、細胞質に局在する Sec16A と小胞体膜に係留した TANGO1 が、それぞれ異なるホスファターゼ複合体によって空間的に区別された場所で脱リン酸化されることが明らかになりました。

TANGO1 と Sec16A のリン酸化バランスの重要性

2020 年に同グループは、細胞分裂期における TANGO1 のリン酸化修飾の亢進が ER exit site の崩壊と小胞体からの分泌タンパク質の輸送停止を引き起こすことを報告していました (Maeda et al., *Dev. Cell*, 2020)。今回の研究では、CK1 α の過剰発現によりリン酸化が過剰になると ER exit site の崩壊が見られました。一方、CK1 α の発現抑制や阻害、Sec16A や TANGO1 の脱リン酸化型変異体の発現によって、ER exit site のターンオーバーが抑制され、分泌タンパク質の輸送が遅延することが確認されました。これらの結果は、動的な ER exit site の形成維持には、TANGO1 と Sec16A のリン酸化状態を最適に保つことが必要であることを示唆しています。

○ 本研究の意義と今後の展開

細胞がエネルギーを継続的に消費して ER exit site のリン酸化状態を維持することは、細胞が、環境の変化に迅速に応答して分泌機能を調節するために重要であると考えられます。ER exit site の適切な調節が破綻すると、がんや神経変性疾患等の発症につながる可能性が報告されています。今回明らかになった ER exit site の自己制御システムは、こうした疾患の発症メカニズムの理解や新しい治療法の開発において重要な手がかりになることが期待されます。



○ 原論文

雑誌名 : Nature Communications

論文題目 : Phosphorylation-coupled autoregulation of TANGO1 and Sec16A maintains functional ER exit sites

著者 : 前田深春、荒川将志、若林真樹、小松幸恵、齋藤康太* (*責任著者)
Miharu Maeda, Masashi Arakawa, Masaki Wakabayashi, Yukie Komatsu, Kota Saito* (*corresponding author)

DOI : 10.1038/s41467-025-65409-4

URL : <https://www.nature.com/articles/s41467-025-65409-4>

○ 研究支援

日本学術振興会（JSPS）科研費、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、旭硝子財団、高松宮妃癌研究基金

【お問い合わせ先】

秋田大学 大学院医学系研究科

情報制御学・実験治療学講座 教授

齋藤 康太

電話：018-884-6065／FAX：018-836-2603

Email：ksaito@med.akita-u.ac.jp