関西学院大学
KWANSEI GAKUIN UNIVERSITY

小胞体タンパク質品質管理の「補完経路」を発見

―RNF5/185 依存的な分解が低下すると AMFR の寄与が増大―

報 道 各 位

関西学院広報部

関西学院大学（兵庫県西宮市、学長：森康俊）生命環境学部の沖米田司教授らの研究グループは、細胞内で異常タンパク質を除去する「小胞体[*1] 関連分解（ERAD）[*2]」において、主要なユビキチンリガーゼ[*3]RNF5 および RNF185（RNF5/185）[*4] による分解が低下したときに、別のユビキチンリガーゼ AMFR[*5] が変異型 CFTR[*6] の分解を補完することを明らかにしました。RNF5/185 欠損細胞では AMFR タンパク質量が増加し、その分解速度が低下していました。また、AMFR を抑制すると、通常細胞では変異型 CFTR 全体の分解への影響は比較的小さい一方、RNF5/185 欠損細胞では CFTR 分解が大きく低下しました。これらの結果は、哺乳類細胞の ERAD が固定された単一経路ではなく、細胞の状態に応じて複数のユビキチンリガーゼ経路の寄与が変化する、適応性のあるタンパク質品質管理ネットワークであることを示しています。

本研究成果は、Cell Press 社が刊行する国際学術誌「iScience」に 2026 年 11 月 10 日にオンライン掲載されました。

ポイント

- 主要な CFTR ERAD 因子である RNF5/185 が欠損すると、AMFR 依存的な変異型 CFTR 分解の寄与が大きくなることを発見しました。
- RNF5/185 欠損細胞では AMFR タンパク質量が増加し、AMFR の分解速度が低下していました。
- AMFR を抑制すると、RNF5/185 欠損細胞で CFTR のユビキチン化や小胞体からの除去、全体の分解が低下しました。
- 複数の他の ERAD 関連ユビキチンリガーゼでは AMFR と同程度の補完作用はみられず、AMFR が特徴的な補完因子であることが示されました。
- 哺乳類 ERAD では、ある分解経路が低下した際に別の E3 リガーゼ経路の相対的な重要性が高まる「適応性」があることを示しました。

研究の背景と経緯

タンパク質は正しい立体構造を形成して初めて正常に機能します。細胞内の小胞体では、膜タンパク質や分泌タンパク質の合成・成熟が行われる一方、構造形成に失敗した異常タンパク質を選別して除去する厳密な品質管理も行われています。その中心的な仕組みの一つが「小胞体関連分解（ERAD）」です。ERAD では、ユビキチンリガーゼと呼ばれる酵素が異常タンパク質にユビキチンを付加し、主にプロテアソームによる分解へ導きます。

哺乳類細胞の ERAD には RNF5、RNF185、AMFR、SYVN1、HERC3 など多数のユビキチンリガーゼが関与しています。しかし、これらがどのように役割分担し、主要な分解経路が機能しにくくなった場合に残りの経路がどのように異常タンパク質の除去を維持するのかは、十分に理解されていませんでした。

研究グループは、遺伝性疾患「嚢胞性線維症」の原因となる CFTR タンパク質の変異体をモデルとして、小胞体品質

管理機構を研究してきました。最も代表的な変異の一つであるΔF508-CFTR[*7]は小胞体で正しく折りたたまれにくく、RNF5 と RNF185 を中心とする ERAD によって分解されます。ところが、RNF5 と RNF185 の両方を欠損させてもCFTR 分解は完全には停止しないことから、別の ERAD 因子が残存する分解を担う可能性が考えられていました。

研究成果

1. RNF5/185 欠損時に CFTR 分解を支える因子として AMFR を同定

RNF5/185 を欠損させたヒト培養細胞を用い、RNA 解析と siRNA スクリーニングを組み合わせて、変異型 CFTR の残存分解を担う候補因子を探索しました。その結果、ユビキチンリガーゼ AMFR の発現を抑えると、RNF5/185 欠損細胞でΔF508-CFTR 量が大きく増加し、細胞膜上の CFTR 量も増えることを見いだしました。

2. AMFR の寄与は RNF5/185 依存的 ERAD が低下したときに大きくなる

発光タグ HiBiT/NanoLuc[*8]を用いて CFTR の分解速度をリアルタイムに測定したところ、AMFR 抑制による CFTR 全体の分解低下は通常細胞では比較的小さかったのに対し、RNF5/185 欠損細胞では顕著でした。気道上皮細胞でも、RNF5/185 を同時に抑制した条件で AMFR 抑制の効果が強くなることを確認しました。これらの結果から、AMFR は RNF5/185 依存的な分解が低下した際に機能的重要性が高まる「補完的 ERAD 因子」であることが示されました。

3. RNF5/185 欠損細胞では AMFR タンパク質が増加し、分解が遅くなる

RNF5/185 欠損細胞では AMFR タンパク質量が有意に増加していました。さらに AMFR の分解速度を解析すると、通常細胞での半減期が約 3 時間であったのに対し、RNF5/185 欠損細胞では AMFR の分解が大きく遅延し、半減期が 3 倍以上に延長していました。一方、AMFR mRNA は増加傾向を示したものの、統計学的有意差には達しませんでした。このため、AMFR 量の増加にはタンパク質安定化に加えて転写・転写後制御も関与する可能性があります。なお、RNF5/185 が AMFR の分解を直接制御しているのか、他の品質管理因子を介して間接的に影響しているのかは、現時点では明らかではありません。

4. AMFR は CFTR のユビキチン化と小胞体からの除去に関与

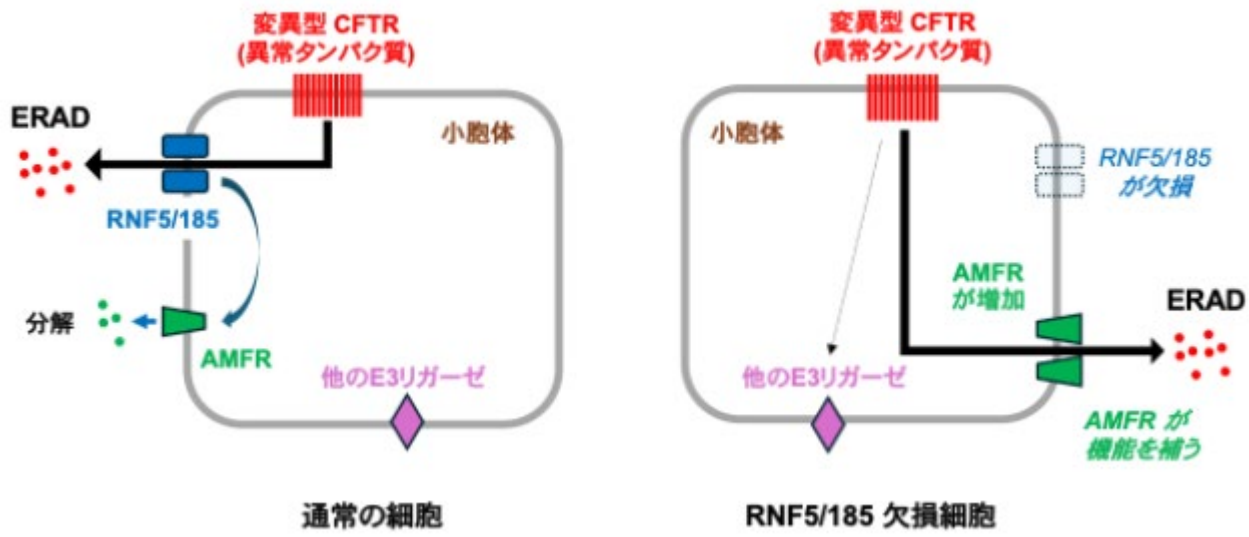
AMFR を抑制すると、RNF5/185 欠損細胞でΔF508-CFTR のユビキチン化が低下しました。また、HiBiT を用いた 2 種類の生細胞解析により、AMFR が CFTR の小胞体からの除去に関わる段階にも寄与することが示されました。これらの測定は小胞体から細胞質側へのアクセスや小胞体内プールの減少を定量するもので、AMFR が変異型 CFTR の ERAD を複数の段階で支えていることを示します。

5. AMFR の補完作用は他の E3 リガーゼとは異なる特徴を示す

SYVN1、CHIP、UBE3C、HERC3、MARCHF6 など複数の ERAD 関連ユビキチンリガーゼについて同様の解析を行いましたが、RNF5/185 欠損時に AMFR と同程度に CFTR 分解への寄与が大きくなる因子は認められませんでした。また、AMFR の補完作用は CFTR だけでなく、Insig-1、TCRα、TMUB2 など一部の ERAD 基質にも及ぶ可能性が示されました。さらに、AMFR は CFTR の膜貫通領域（MSD1、MSD2）と強く相互作用し、RNF5/185 欠損細胞でこれらの領域の分解に寄与することが分かりました。

今回の研究成果が示すこと

これまで ERAD に関与する多数のユビキチンリガーゼは、異なる基質や異常部位を担当する複数の分解経路として理解されてきました。本研究は、これらの経路の寄与が固定されているのではなく、主要な経路が低下したときに別のユビキチンリガーゼ経路の相対的な重要性が高まることを示しました。すなわち、哺乳類の ERAD は、細胞の状態に応じて利用する E3 リガーゼ経路の比重を変化させる「適応性のあるタンパク質品質管理ネットワーク」であると考えられます。



図：通常時には RNF5/185 依存的 ERAD が変異型 CFTR 分解の主要経路として働く。一方、RNF5/185 依存的な分解が低下すると、 AMFR 量の増加と turnover 低下が認められ、AMFR 量が増加し、AMFR 依存的 ERAD の機能的寄与が大きくなる。AMFR とは異なり、他の E3 リガーゼは RNF5/185 機能低下時において、変異型 CFTR 分解を補うことはできない。

今後の展開

今後は、RNF5/185 機能低下時に AMFR タンパク質量が増加する分子機構を明らかにするとともに、AMFR が補完的に分解する基質の範囲や選択性を網羅的に解析することで、哺乳類 ERAD ネットワークの全体像を明らかにすることが期待されます。

ERAD は異常タンパク質から細胞を守る重要な仕組みですが、残存機能を持つ変異タンパク質まで過剰に分解することが疾患に関与する場合もあります。複数の ERAD 経路がどのように代償・補完し合うかを理解することは、疾患関連タンパク質の分解を選択的に制御する新たな創薬戦略の基盤になる可能性があります。ただし、本研究は主として培養細胞を用いた基礎研究であり、疾患治療への応用には今後の検証が必要です。

研究助成

本研究は、JSPS/MEXT 科学研究費助成事業（JP22H02576、JP25K02231：沖米田司、JP24K23193、JP25K18425：鎌田優香）および関西学院大学個人特別研究費などの支援を受けて実施されました。

用語解説

*1 小胞体（Endoplasmic Reticulum：ER）：細胞内で膜タンパク質や分泌タンパク質の合成・成熟が行われる細胞小器官。タンパク質の品質管理にも重要な役割を持つ。

*2 小胞体関連分解（ER-associated degradation：ERAD）：小胞体内や小胞体膜に存在する異常タンパク質を認識し、ユビキチン化した後、主にプロテアソームによって分解する品質管理機構。

*3 ユビキチンリガーゼ（E3 リガーゼ）：標的タンパク質にユビキチンを付加する反応を担う酵素。ユビキチン化は、異常タンパク質を分解へ導く重要な目印となる。

*4 RNF5／RNF185：小胞体膜に存在するユビキチンリガーゼ。変異型 CFTR の主要な ERAD 経路を担う。

*5 AMFR（gp78）：Autocrine Motility Factor Receptor の略。小胞体膜に存在するユビキチンリガーゼ。本研究では、RNF5/185 依存的な分解が低下したときに CFTR ERAD への機能的寄与が大きくなることが示された。

*6 CFTR：Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator の略。細胞膜に存在する塩化物イオンチャネルで、遺伝子変異により嚢胞性線維症を引き起こす。

*7 ΔF508-CFTR：CFTR の 508 番目のフェニルアラニンが欠失した変異体。小胞体で正しく折りたたまれにくく、ERAD によって分解されやすい。

*8 HiBiT／NanoLuc 発光解析：小さな発光タグを利用してタンパク質量や分解速度を高感度に測定する方法。本研究では CFTR の分解や小胞体からの除去を生細胞で定量するために用いた。

論文情報

タイトル：RNF5/185 deficiency reveals a distinct compensatory role for AMFR in mutant CFTR ERAD

著者：Uta Nakayamada*, Aika Fujii*, Saori Kato, Yuki Karasaki, Mayuko Nakatani, Momone Yamamoto, Natsuki Manai, Yuka Kamada, Tsukasa Okiyoneda

* equal contribution（責任著者）：Tsukasa Okiyoneda

掲載誌：iScience

DOI：doi.org/10.1016/j.isci.2026.118195

URL：https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(26)03578-9

本件に関するお問い合わせ先：学校法人関西学院 広報部企画広報課（担当：中谷、和田）
兵庫県西宮市上ケ原一番町 1-155 〒662-8501 TEL. 0798-54-6873 Fax. 050-3535-4985