

分野：生命科学・医学系

キーワード：熱ストレス応答、温度センサー、RNA スプライシング、非膜オルガネラ、SDGs

細胞内の「新型温度センサー」を発見！ 天然変性タンパク質が核内ストレス体の「るつぼ機能」を制御

【研究成果のポイント】

- ◆ ヒト細胞において熱ストレス応答を担う非膜オルガネラ「核内ストレス体※¹」の温度感知機構を解明
- ◆ 特定の立体構造をもたない天然変性タンパク質※²PPP1R2 が、温度変化を可逆的に感知する新型の「温度センサー※³」として機能することを新たに発見
- ◆ この働きにより、リン酸化酵素 CLK1 が温度依存的に核内ストレス体へ局在し、核内ストレス体が「るつぼ」として機能する仕組みを解明
- ◆ 細胞が環境変化に適応する仕組みやストレス関連疾患の研究発展に期待

❖ 概要

大阪大学大学院生命機能研究科の上野剛志さん(研究当時:同理学研究科博士課程・日本学術振興会特別研究員(DC2)現:日本学術振興会特別研究員(PD))、二宮賢介特任講師、谷口一郎特任助教(常勤)、廣瀬哲郎教授(同理学研究科、先導的学際研究機構兼任)の研究グループは、国立がん研究センター研究所の足達俊吾部門長、北海道大学遺伝子病制御研究所の野田展生教授との共同研究によって、細胞内で温度を感知する新たな「温度センサー」を発見し、その情報が遺伝子発現制御へと変換される一連の仕組みを明らかにしました。

ヒト細胞は熱ストレスを受けると、核内に核内ストレス体(nSB)と呼ばれる膜のないオルガネラ(非膜オルガネラ※⁴)を形成します。nSB は熱ストレスから回復する過程で標的遺伝子の発現をRNAスプライシング※⁵の段階で制御すること

が知られていました。この過程では、熱ストレス時に脱リン酸化された不活性型スプライシング制御因子SRSF※⁶がnSB内に集積し、温度が正常に戻ったストレス回復期になると、SRSFのリン酸化酵素CLK1が取り込まれて、SRSFをnSB内で効率よくリン酸化※⁷し、再活性化します。このように、nSBはSRSFのリン酸化の酵素と基質を濃縮することで反応を促進する「るつぼ」として機能することが知られていまし

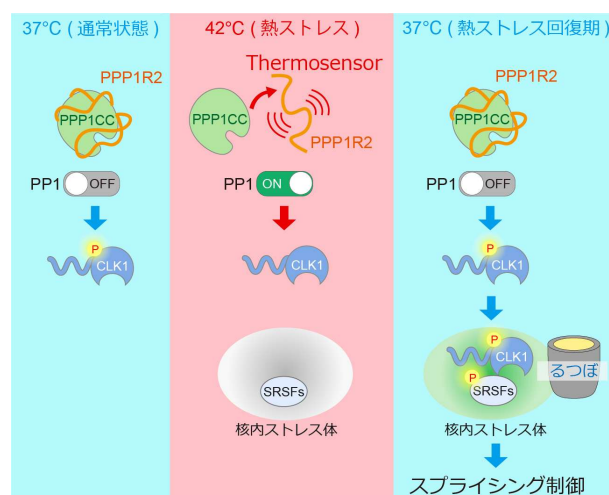


図 1

天然変性タンパク質 PPP1R2 は温度センサーとして働き、CLK1 のリン酸化と核内ストレス体 (nSB) への局在化を制御します。その結果、nSB によるスプライシング制御が温度依存的に調節されます。

た。しかし温度変化がどのように CLK1 の nSB への集積を制御し、この「るつぼ機能」を作動させるのかは明らかになっていませんでした。

今回、研究グループは、CLK1 が熱ストレス回復期にのみ nSB へ集積する仕組みを解析し、CLK1 の Ser341 リン酸化がこの局在制御の鍵であることを見出しました。さらに、このリン酸化状態が PP1 (Protein Phosphatase 1) による脱リン酸化と RIOK2 (RIO Kinase 2) によるリン酸化によって制御されることを明らかにしました。

さらに、全体が特定の決まった立体構造をとらない天然変性タンパク質で、PP1 の阻害因子である PPP1R2 が温度を感知する新たな「温度センサー」であることを発見しました。PPP1R2 は高温条件下で PP1 から解離し、温度低下に伴って再結合することが判明しました。この可逆的な結合変化によって PP1 活性が温度依存的に変化し、CLK1 リン酸化状態の制御を介して nSB の「るつぼ」機能の切り替えを実現していることが示されました。

本研究は、天然変性タンパク質が温度変化を直接感知するセンサーとして機能することを初めて明らかにした成果であり、非膜オルガネラの機能制御への理解を深めるとともに、細胞の環境応答機構の理解に新たな視点をもたらします。本研究成果は、米国科学誌「Molecular Cell」に、7月17日(金)午前1時(日本時間)に公開されました。

【廣瀬教授のコメント】

「るつぼ機構」は数ある非膜オルガネラの作動機構の1つですが、その実体解明はほとんど進んでいません。本研究で明らかになったリン酸化による酵素の局在制御は、「るつぼ機構」を実現するための要となる機構で、さらにそれを制御する温度センサーの同定は、「るつぼ機構」の全貌理解に向けた大きな一歩です。

❖ 研究の背景

生物は熱、紫外線、浸透圧などの環境ストレスに適応するため、多様な遺伝子発現制御機構を進化させてきました。ストレス応答に関わる遺伝子の転写活性化に加え、RNA スプライシング制御も迅速な適応に重要な役割を果たしています。また細胞内には、環境変化に応じた相分離現象によって一過的に形成される非膜オルガネラが数多く知られており、それらは特定の生化学反応を促進する「るつぼ」、因子を係留して働きを抑制する「スポンジ」、遺伝子発現を統合制御する「ハブ」といった作用様式で機能していることが提唱されていました。

ヒト細胞では、熱ストレスを受けると長鎖非コード RNA である HSATIII RNA が転写され、これを足場として核内ストレス体(nSB)が形成されます。nSB は多数の RNA 結合タンパク質やスプライシング制御因子を集積し、熱ストレスからの回復過程において数百種類以上の遺伝子をスプライシングの段階で制御することがわかっていました。

これまでの研究から、熱ストレス時に nSB 内に係留した基質の SRSF に対し、熱ストレス回復期になるとそのリン酸化酵素 CLK1 が nSB へ集積することがわかっていました。これにより、nSB は、温度特異的に基質と酵素が高度に濃縮した「るつぼ」を形成することで、SRSF を迅速にリン酸化し、温度変化に速やかに応答したスプライシング制御を実現していることが示されていました。しかし、CLK1 がなぜ回復期にのみ nSB へ集積できるのか、その温度依存的な制御機構は不明でした。

❖ 研究の内容

研究グループは、CLK1 の温度依存的な局在制御機構の解明を目指しました。まず、CLK1 の 341 番目

のセリン残基(Ser341)のリン酸化が nSB への局在と、それによって実現される nSB の「るつぼ機能」に必須であることを発見しました。さらなる解析の結果、熱ストレス時には脱リン酸化酵素 PP1 が CLK1 Ser341 を脱リン酸化することで CLK1 の nSB への局在を抑制し、熱ストレス回復時にはリン酸化酵素 RIOK2 が Ser341 を再リン酸化することで CLK1 の nSB への局在を促進することが明らかになりました。

さらに研究チームは、実際に温度を感知するタンパク質として、PP1 の抑制サブユニットで全長に渡って天然変性領域からなる PPP1R2 を同定しました。解析の結果、PPP1R2 は特定の立体構造をとらない、柔軟な性質を生かして、可逆的な温度センサーとして機能することがわかりました。つまり、PPP1R2 はこれまで知られているチャンネルタンパク質などの温度センサーとは全く異なる機序で働く新型の温度センサーであることが明らかになりました。37℃では PPP1R2 は PP1 に結合して活性を抑制する一方、42℃では結合が弱まり PP1 から解離することを発見しました。細胞内および試験管内再構成実験^{※8}により、この温度依存的な解離によって PP1 活性が上昇し、CLK1 が熱ストレス時特異的に脱リン酸化されることを明らかにしました。

一方で RIOK2 は高温条件でも活性を保持しており、温度低下後には速やかに CLK1 を再リン酸化することがわかりました。研究グループは、PPP1R2・PP1・RIOK2・CLK1 のみを用いた再構成実験により、温度変化に応じて PP1 と RIOK2 の活性バランスが変動して CLK1 リン酸化状態が切り替わることを示しました。さらに、この 3 つのタンパク質と CLK1 だけで温度依存的なリン酸化制御を試験管内で再現できることを実証しました。

このように、PPP1R2 が可逆的な温度センサーとして機能し、CLK1 のリン酸化と局在を制御することで、nSB の「るつぼ機能」を制御することを明らかにしました(図 1)。

❖ **本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)**

本研究は、ヒト細胞が環境変化を感知して遺伝子発現を制御する仕組みの理解を大きく前進させる成果です。また、非膜オルガネラの機能制御原理の解明を通じて、ストレス応答異常に関連するがんなどさまざまな疾患の病態理解や創薬研究への応用が期待されます。さらに、天然変性タンパク質が環境変化を直接感知する分子として機能するという新たな概念を提示する成果でもあり、温度変化に応答した分子スイッチの開発などへの応用も期待されます。

❖ **特記事項**

本研究成果は、2026 年 7 月 17 日(金)午前 1 時(日本時間)に米国科学誌「Molecular Cell」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “Thermo-Sensing Mechanisms of Splicing Control by Nuclear Stress Bodies”

著者名: Tsuyoshi Ueno, Shungo Adachi, Ichiro Taniguchi, Nobuo N. Noda, Kensuke Ninomiya, and Tetsuro Hirose

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2026.06.034>

なお、本研究は、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」研究領域 研究課題名「RNA による非膜性構造体の形成と作動原理の確立」(課題番号: JPMJCR20E6 研究代表者: 廣瀬哲郎)をはじめとし、日本学術振興会特別研究員事業(JP25KJ1741)、日本学術振興会科学研究費補助金基盤(A)(JP26H02368)、学術変革領域(A)「非ドメイン生物学(JP21H05276)」「攪乱 RNA(JP26H01575)」、AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業(RNA 標的創薬技術開発)の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 核内ストレス体

nuclear stress body; nSB。熱ストレスを受けた細胞の核内に形成される非膜オルガネラ。長鎖非コード RNA である HSATIII RNA を足場として形成され、スプライシング制御因子などを集積することで、熱ストレス応答に関わる遺伝子発現を調節する。

※2 天然変性タンパク質

決まった立体構造をもたず、柔軟な状態で存在するタンパク質。その柔軟性を生かしてさまざまな分子と相互作用し、タンパク質の適切な立体構造の維持をはじめ、多様な生命現象に関わっている。本研究では、天然変性タンパク質である PPP1R2 が「温度センサー」として機能し、温度変化に応じてタンパク質間相互作用を可逆的に変化させることを明らかにした。

※3 温度センサー

温度変化を感知し、その情報を細胞内の生化学反応へ変換する分子。本研究では PPP1R2 が温度依存的に PP1 との結合状態を変化させることで、温度センサーとして機能することを明らかにした。

※4 非膜オルガネラ

細胞内で特定の分子が集まって形成される構造体のうち、生体膜で囲まれていないもの。近年、多くの非膜オルガネラが相分離によって形成されることが明らかとなり、遺伝子発現制御や疾患との関連が注目されている。

※5 スプライシング

遺伝子から転写された前駆体 RNA (pre-mRNA) から不要な配列(イントロン)を除去し、必要な配列(エクソン)をつなぎ合わせて成熟 mRNA を作る過程。同じ遺伝子から複数種類のタンパク質を産生する仕組みとしても重要である。近年、異常なスプライシング産物が疾患発症の原因となることも多数報告されている。

※6 SRSF

RNA スプライシングを制御する代表的なタンパク質。リン酸化状態の変化によって働きや細胞内での局在が変化し、環境変化に応じた遺伝子発現の調節に重要な役割を果たす。

※7 リン酸化

タンパク質にリン酸基が付加される化学修飾。タンパク質の活性や局在、相互作用を変化させることで、細胞内シグナル伝達や遺伝子発現制御に重要な役割を果たす。

※8 再構成実験

細胞内で働く分子を精製し、試験管内で組み合わせることで生命現象を再現する実験手法。本研究では、PPP1R2、PP1、RIOK2、CLK1 のみを用いて温度依存的な CLK1 リン酸化制御を再現し、温度感知機構の分子基盤を明らかにした。

❖ SDGs目標



❖ 参考 URL

大阪大学大学院生命機能研究科 RNA 生体機能研究室 URL <https://hirose-lab.com>

二宮賢介特任講師

研究者総覧 URL <http://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/bd7a3792c682daff.html>

谷口一郎特任助教(常勤)

研究者総覧 URL <http://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/6ddf7faa3b801eeb.html>

廣瀬哲郎教授

研究者総覧 URL <http://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/c363ffacec8113f0.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

大阪大学 大学院生命機能研究科 教授 廣瀬哲郎(ひろせてつろう)

TEL:06-6879-4674 FAX:06-6879-7965

E-mail:hirose.tetsuro.fbs@osaka-u.ac.jp

<JST の事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ 沖代美保(おきしろ みほ)

TEL:03-3512-3524 FAX:03-3222-2064

E-mail:crest@jst.go.jp

<報道に関すること>

大阪大学生命機能研究科 庶務係

TEL:06-6879-4692 FAX:06-6879-4420

北海道大学社会共創部 広報課

TEL:011-706-2610 FAX:011-706-2092

国立研究開発法人国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

TEL:03-3542-2511(代表)

E-mail:ncc-admin@ncc.go.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL:03-5214-8404 FAX:03-5214-8432

E-mail:jstkoho@jst.go.jp