

自然免疫の炎症シグナルの終息を制御する 新たな脂質-タンパク質相互作用を発見 ～STING シグナルに着目した治療戦略に道～

【発表のポイント】

- 自然免疫の中心分子である膜貫通型タンパク質 STING^(注1) は、DNA ウイルス感染時に炎症反応を誘導します。STING 炎症は STING がリソソーム^(注2) により内包化されて終息します。
- リソソーム膜に存在するリン脂質 PI(3,5)P₂^(注3) が、膜をくびれさせて分断すること（くびり切り）を担う ESCRT 複合体^(注4) の構成因子 CHMP4B をリソソーム膜に呼び込むことで、STING のリソソーム内包化を制御することを明らかにしました。
- 本研究成果は、炎症性疾患や神経変性疾患の病態理解に寄与するとともに、STING によるシグナルを持続させることでがん免疫療法の有効性を高めるといふ新しい治療戦略への貢献が期待できます。

【概要】

自然免疫はウイルスなどの異物を認識して炎症反応を引き起こす生体防御機構です。その中心的な経路の一つが STING 経路であり、DNA ウイルス感染やがん細胞からの DNA 漏出を感知して炎症反応を誘導します。一方で、この経路の過剰な活性化は自己炎症性疾患や神経変性疾患などの原因となるため、STING 炎症シグナルを適切に終息させる仕組みが重要です。

今回、東北大学大学院生命科学研究科の東海林紬 大学院生、朽津芳彦 助教、田口友彦 教授の研究グループは、東京科学大学、慶應義塾大学、京都大学、旭川医科大学、鹿児島大学との共同研究で、リソソーム膜に存在する脂質 PI(3,5)P₂ が ESCRT 複合体の構成因子 CHMP4B をリソソーム膜へ呼び込み STING のリソソーム内包化を制御すること、およびこのプロセスにより STING 炎症が終息していることを明らかにしました。本研究は、リソソーム脂質とタンパク質の相互作用が自然免疫シグナルの終息を制御することを示したものであり、STING によるシグナルを標的とした新しい治療法開発への応用が期待されます。

本研究成果は、2026年5月27日に科学誌 Nature Communications に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

STING 経路は、細胞質に出現した DNA を感知して自然免疫応答を誘導する重要なシグナル伝達経路です。DNA ウイルス感染や、がん細胞などからの DNA 漏出に応答して活性化し、インターフェロンや炎症性サイトカインの産生を誘導します。近年 STING 経路は、がん、自己炎症性疾患、老化性炎症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症といった多様な疾患の病態形成に関わることが報告され、注目を集めています。

これまでに東北大学大学院生命科学研究科の朽津助教・田口教授らのグループは、リソソームが細胞質成分を直接内包化する現象（＝リソソームミクロオートファジー）により、膜貫通型タンパク質である STING のシグナルが終息することを見いだしていました（Kuchitsu et al. Nat. Cell Biol. 2023）。しかしながら STING 自身の内包化を担うリソソーム側の分子機構は不明のままでした。

今回の取り組み

本研究では東北大学大学院生命科学研究科の東海林紬 大学院生、朽津芳彦 助教、田口友彦 教授は、東京科学大学総合研究院難治疾患研究所の佐々木雄彦 教授、梶保博昭 助教、慶應義塾大学の山本詠士 准教授、平野秀典 特任教授、京都大学の八角高裕 特定教授、旭川医科大学の甲賀大輔 准教授、鹿児島大学の久住聡 助教らとの共同研究を実施しました。

まず、STING 分解評価スクリーニングによる STING 分解制御因子の同定を行いました。STING の分解を一度に効率的に測定できる評価系（Shoji et al. Cell Struct. Funct 2025）により、キナーゼ阻害剤ライブラリーを用いた薬剤スクリーニングと ESCRT 構成因子の発現抑制スクリーニングを行いました。その結果、リソソーム膜脂質 PI(3,5)P₂ を産生する酵素 Pikfyve の阻害剤処理、および ESCRT 複合体の構成因子 CHMP4B の発現抑制のいずれの条件でも、STING の分解が阻害されることが明らかになりました。またこれらの条件では、活性化した STING はリソソームに内包化されず細胞内に蓄積し、炎症シグナルが持続することが明らかになりました。

次に、PI(3,5)P₂-CHMP4B 間相互作用の証明を行いました。PI(3,5)P₂ はリソソーム膜に存在する脂質であることが知られています。そこで CHMP4B の細胞内での局在を解析した結果、CHMP4B もリソソーム膜上に局在していることが確認されました。PIKfyve 阻害剤により PI(3,5)P₂ の産生を阻害すると、CHMP4B のリソソーム局在は消失しました。さらに通常は PI(3,5)P₂ が存在しない初期エンドソーム上で人工的に PI(3,5)P₂ の産生を誘導すると、CHMP4B が初期エンドソーム膜に局在するようになりました。

これらの結果から、PI(3,5)P₂ が CHMP4B を膜上へ呼び寄せる上で必要十分な役割を持つことが示されました。さらに、分子動力学シミュレーションおよび生化学解析により、CHMP4B が PI(3,5)P₂ に直接結合する能力を持つことも明らかになりました。

今後の展開

本研究により、リソソーム膜脂質 PI(3,5)P₂ が ESCRT 構成因子 CHMP4B をリソソーム膜へ呼び寄せ、その結果として STING がリソソーム内へ取り込まれて分解される分子機構が明らかになりました。この発見を契機に、リソソームマイクロオートファジー分解を受けるタンパク質の同定につながることを期待されます。

また本研究では、Pikfyve 阻害剤処理により STING の分解が阻害され、炎症シグナルが持続することが明らかになりました。STING 経路はがん免疫応答の活性化にも関与することから、Pikfyve 阻害剤などを用いて STING シグナルを持続させることで、がん免疫療法の効果を高める新しい治療戦略につながる可能性があります。

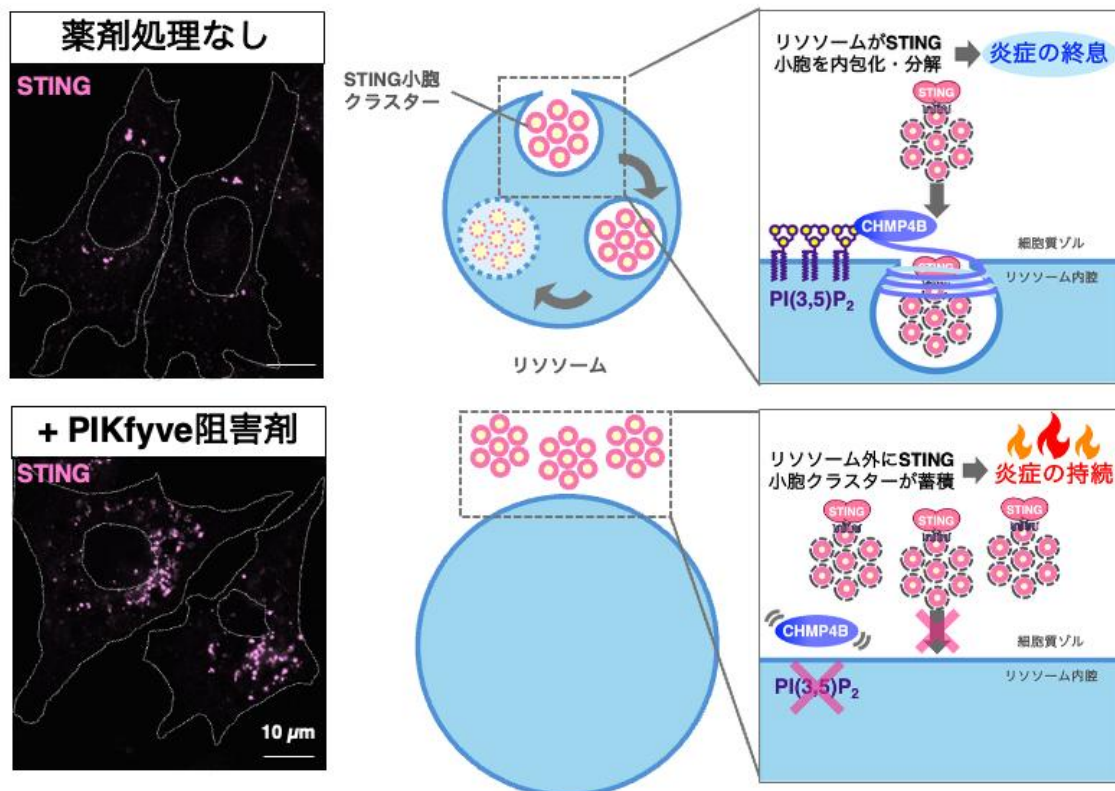


図 1. 本研究の概要

通常時（上段）、STING 小胞クラスターはリソソーム膜に局在する PI(3,5)P₂ と CHMP4B の相互作用を介してリソソーム内腔に取り込まれます。このプロセスにより STING 炎症シグナルは終息します。一方で Pikfyve を阻害した場合（下段）には、STING 小胞クラスターがリソソームに取り込まれずに細胞質ゾルに蓄積し、炎症が持続してしまいます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP24H00548、JP25K18455、JP22K06171）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST（JPMJCR21E4）、同さきがけ（JPMJPR22EE）、同次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING）（JPMJSP2114）、AMED-CREST（JP25gm1710007h0003）、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、セコム科学技術振興財団、日本学術振興会特別研究員（23KJ1785）、東北大学大学院生命科学研究科 研究奨励賞 2024、Nanken-Kyoten、Multilayered Stress Diseases program、Initiative for High Depth Omics、東北大学 学際高等研究教育院 をはじめとする研究費支援を受けて実施されました。掲載論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。

【用語説明】

注1. STING

Stimulator of interferon genes の略。小胞体に局在する膜貫通型タンパク質で、細胞質ゾル DNA の出現に反応してゴルジ体へ移動し、自然免疫・炎症応答を活性化する。炎症応答活性化後、STING は膜小胞の集合体（STING 小胞クラスター）と形をかえ、最終的にリソソーム内腔に取り込まれて、その炎症応答が終息する。2014 年に STING の変異に起因する常染色体顕性の遺伝性自己炎症性疾患 SAVI（STING-associated vasculopathy with onset in infancy）が同定され、種々の炎症性疾患の原因となることが判明し、近年大きな注目を集めている。

注2. リソソーム

真核細胞に存在する細胞小器官の一つ。リソソームは膜に包まれた構造体で、内部（内腔）に加水分解酵素を豊富に含む。細胞外から取り込まれた物質や細胞内の不要となった成分を分解する場として機能し、細胞内における物質の分解と再利用を担うオルガネラとして知られている。

注3. PI(3,5)P₂

イノシトール環を極性頭部に持つリン脂質。PI(3,5)P₂（phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate）は、イノシトール環の 3 位と 5 位にリン酸基を有する。

注4. ESCRT 複合体

Endosomal Sorting Complex Required for Transport の略。真核生物において高度に保存されたタンパク質複合体群であり、膜をくびれさせて分断（くびり切り）する機能を持つ膜リモデリングを担う。

【論文情報】

タイトル : A PI(3,5)P₂/CHMP4B axis on lysosomes is essential for microautophagic degradation of STING

著者 : Tsumugi Shoji, Ayumi Shinojima, Takuma Kishimoto, Kanako Sato, Nana Ikegami, Eisuke Yumoto, Ruri Shindo, Yasunori Uchida, Satoshi Kusumi, Daisuke Koga, Eiji Yamamoto, Yoshinori Hirano, Ryo Ogino, Hirofumi Shibata, Kazushi Izawa, Takahiro Yasumi, Ryota Sato, Jun Nakayama, Shigeki Higashiyama, Junya Hasegawa, Hiroaki Kajihō, Takehiko Sasaki, Yoshihiko Kuchitsu*, Tomohiko Taguchi*

*責任著者 :

東北大学大学院生命科学研究科 助教 朽津芳彦

東北大学大学院生命科学研究科 教授 田口友彦

掲載誌 : Nature Communications

DOI : 10.1038/s41467-026-72828-4

URL : <https://doi.org/10.1038/s41467-026-72828-4>