

2026 年 10 月 2 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人島根大学

細胞のタンパク質合成を止めるブレーキのオン・オフの仕組みを解明

細胞がストレス時にタンパク質合成を抑える際に働く酵素の一つであるヘム制御性阻害因子（HRI）について、その働きを解析しました。その結果、HRI の活性が「自己リン酸化による活性化」と「ヘムによる不活性化」という二つの制御によって精密に調節されていることが分かりました。

私たちの細胞は、必要なタンパク質を必要なときだけ作るよう合成量を厳密に制御しており、その乱れは病気の原因になります。ストレス時に合成を一斉に抑える「統合的ストレス応答（ISR）」では、4 種類のキナーゼ（酵素）が翻訳開始因子 eIF2 α をリン酸化して合成を止めます。そのキナーゼの一つ、ヘム制御性阻害因子（HRI）は、鉄を含む色素分子ヘムの細胞内量を感知するセンサーで、ヘム不足時に自己リン酸化して活性化し、無駄なタンパク質合成を防ぎます。HRI は鎌状赤血球症の治療標的としても注目されていますが、ISR におけるオン・オフの分子機構は未解明でした。

本研究では、ヒト由来 HRI と各領域の欠失変異体を精製し、生化学的解析と AI によるタンパク質の構造予測を組み合わせて、HRI の働きを解析しました。その結果、自己リン酸化を受けた HRI のみが翻訳開始因子 eIF2 α と安定に結合することが明らかになりました。リン酸化を受ける Thr488 と Thr493 のリン酸基が近傍の塩基性アミノ酸と相互作用し、活性化ループの構造を変えて eIF2 α との結合を促す仕組みで、同様の制御様式は他の eIF2 α キナーゼにも共通する可能性が考えられます。さらにヘムは、脱リン酸化型 HRI のキナーゼ領域に選択的に作用し、その活性と自己リン酸化を抑えることも判明しました。

本研究は、HRI の活性が「自己リン酸化による活性化」と「ヘムによる不活性化」という二つの制御によって精密に調節されることを示しました。この知見は、HRI を標的とする鎌状赤血球症の新たな治療戦略の基盤になると期待されます。

研究代表者

筑波大学生存ダイナミクス研究センター（TARA）

岩崎 憲治 教授

島根大学医学部生化学講座

尾林 栄治 准教授

研究の背景

私たちの細胞は、必要なタンパク質を必要なときに作り、不要なときには作らないよう、その合成量を厳密に制御しています。この制御が乱れると、異常なタンパク質が蓄積して病気の原因になります。細胞が飢餓やウイルス感染などのストレスを受けたときにタンパク質合成を一斉に抑える仕組みは「統合的ストレス応答 (ISR) ^{注1)}」と呼ばれ、その引き金を引くのが4種類のキナーゼ (リン酸化酵素) です。これらの酵素はいずれも翻訳開始因子 eIF2 α ^{注2)} をリン酸化することでタンパク質合成を止めます。

本研究では、その酵素の一つであるヘム制御性阻害因子 (HRI) ^{注3)} に注目しました。HRI は、鉄を含む色素分子「ヘム^{注4)}」の細胞内量を感じ取るセンサーとして働きます。ヘムはヘモグロビンの部品でもあり、赤血球ではヘムとグロビンが揃ってヘモグロビンとなるため、ヘムが不足すると、酸素結合能力のないグロビン (ヘモグロビンのタンパク質部分) だけが余ってしまいます。HRI はヘム不足を感じるとヘムから離れて活性化し、自分自身をリン酸化 (自己リン酸化^{注5)}) した上で eIF2 α をリン酸化してタンパク質合成を止め、無駄なグロビン合成を防ぎます。近年では、赤血球以外の神経細胞などでも働き、変性タンパク質の蓄積に応答することが分かってきました。

しかし、HRI がどのように「オン」になり、また「オフ」に戻るのか、その分子レベルの仕組みは十分に解明されていませんでした。HRI は鎌状赤血球症^{注6)} (異常なヘモグロビンによる重い貧血) の治療標的としても期待されており、その活性化の仕組みを解き明かすことは、基礎生物学だけでなく治療戦略の観点からも重要です。そこで今回、HRI の活性化と不活性化を制御する仕組みの解明に取り組みました。

研究内容と成果

本研究では、ヒト由来の HRI とその各領域を欠いた変異体を精製し、生化学的な解析と AlphaFold (アミノ酸配列からタンパク質の構造を予測する AI システム) による立体構造予測を組み合わせ、HRI 活性化の仕組みを詳しく調べました。

その結果、まず、HRI は溶液中で、N 末端領域を介して二量体 (2 分子が結合した状態) を形成することが分かりました。この二量体化はリン酸化の有無に関わらず起こります。一方で、N 末端領域を取り除いた変異体でも自己リン酸化の能力は保たれていたことから、N 末端領域による二量体化は HRI の活性化に必須ではないことが明らかになりました。

次に、HRI と eIF2 α の結合を調べたところ、リン酸化された HRI は eIF2 α と安定な複合体を作る一方、脱リン酸化型 (リン酸を外した状態) は eIF2 α と結合できませんでした。つまり、HRI が基質 (酵素の作用を受ける物質) である eIF2 α を認識するには自己リン酸化が必要であることが示されました。生化学解析と構造モデルから、自己リン酸化を受ける Thr488 と Thr493 という2つのアミノ酸のリン酸基が、近くの塩基性アミノ酸と相互作用し、活性化ループ (A-loop) ^{注7)} の構造を変化させて eIF2 α との結合を促すことが分かりました。本研究で直接示したのは HRI についてですが、リン酸化を受けるトレオニン残基とその周辺の塩基性アミノ酸は、PKR、PERK、GCN2 といった他の eIF2 α キナーゼでも保存されています。このことから、同様の制御様式が eIF2 α キナーゼに共通する可能性が考えられます。

さらに、ヘムによる不活性化についても解析したところ、ヘムは主に脱リン酸化型 HRI のキナーゼ領域に選択的に作用し、その活性と自己リン酸化を抑えることが分かりました。これは、細胞内のヘム量に応じて HRI のスイッチが切られる仕組みの一端を示しています。以上のことから、HRI の活性が「自己リン酸化による活性化」と「ヘムによる不活性化」という2つの制御によって、きめ細かく調節されていることが明らかになりました (参考図)。

今後の展開

本研究により、HRI の活性化と不活性化を制御する分子機構の重要な一端が明らかになりました。今後は、活性を調節する他の自己リン酸化部位の同定や、ヘムがどのアミノ酸に配位して結合するのかといった配位環境の解明（電子スピン共鳴や共鳴ラマン分光などの分光学的解析、立体構造解析）を進める必要があります。HRI は鎌状赤血球症の治療標的としても注目されており、その活性制御の全体像を解明することは、HRI の働きを狙って調節する新たな治療戦略の基盤になると期待されます。

参考図

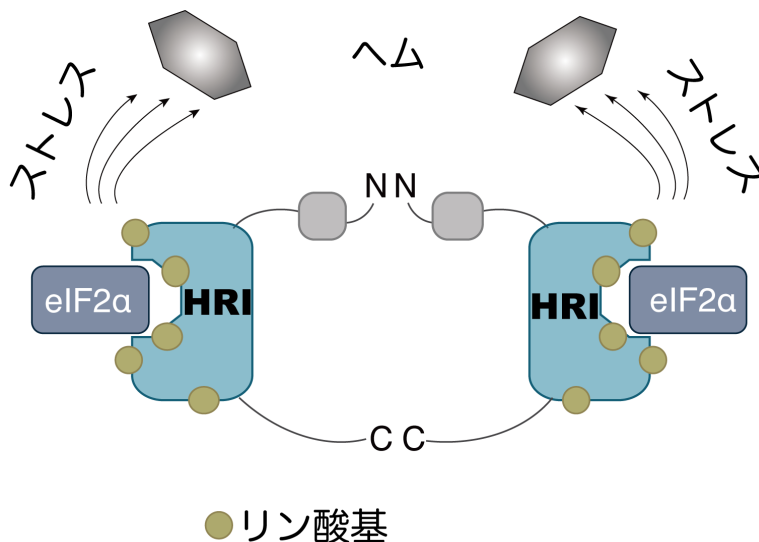


図 HRI の活性制御の仕組み。HRI は自己リン酸化によって活性化ループの構造が変化し、基質 eIF2 α を認識してリン酸化する（活性化）。一方、ヘムは脱リン酸化型 HRI のキナーゼ領域に作用し、その活性と自己リン酸化を抑える（不活性化）。

用語解説

注1) 統合的ストレス応答 (ISR)

細胞がさまざまなストレスを受けたときに、eIF2 α のリン酸化を介してタンパク質合成を全体的に抑える防御の仕組み。

注2) 翻訳開始因子 eIF2 α (イーアイエフ・ツー・アルファ)

タンパク質合成（翻訳）の開始に必須の因子。特定の部位（Ser51）がリン酸化されると翻訳が停止する。

注3) ヘム制御性阻害因子 (HRI)

翻訳開始因子 eIF2 α をリン酸化する 4 種類のキナーゼの一つ。ヘムの不足を感知してタンパク質合成を抑制する。主に赤血球系の細胞で働く。

注4) ヘム

鉄を含む色素分子。ヘモグロビンなどの構成成分として酸素運搬に関わるほか、細胞内の状態を伝えるシグナル分子としても働く。

注5) 自己リン酸化

酵素が自分自身にリン酸基を付加する反応。多くのキナーゼで活性の制御に関わる。

注6) 活性化ループ (A-loop)

キナーゼの触媒部位近くにあり、その活性を制御する可動性の構造要素。

注7) 鎌状赤血球症

異常なヘモグロビンが赤血球を変形させることで起こる遺伝性の重い貧血症。HRI はその治療標的として注目されている。

研究資金

本研究は、笹川科学助成の支援を受けて実施されました。

掲載論文

- 【題 名】 Regulatory mechanism of heme-regulated inhibitor through autophosphorylation-driven activation and heme-induced deactivation
(ヘム制御性阻害因子 (HRI) の、自己リン酸化による活性化とヘム誘導性の不活性化を介した調節機構)
- 【著者名】 Tomomasa Oka; Hisashi Yoshida; Kenji Mizutan; Eiji Obayashi; Sam-Yong Park; Kenji Iwasaki
- 【掲載誌】 *The Journal of Biochemistry*
- 【掲載日】 2026 年 9 月 30 日
- 【DOI】 10.1093/jb/mvag046

問合わせ先

【研究に関すること】 ※(at)は@に置き換えてください
岩崎 憲治 (いわさき けんじ)
筑波大学 生存ダイナミクス研究センター (TARA) 教授
TEL: 029-853-6045
E-mail: iwasaki.kenji.gp(at)u.tsukuba.ac.jp
URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004210>

【取材・報道に関すること】
筑波大学広報局
TEL: 029-853-2040
E-mail: kohositu(at)un.tsukuba.ac.jp

島根大学医学部事務部総務課企画調査係
TEL: 0853-20-2019
E-mail: mga-koho(at)office.shimane-u.ac.jp