

プレス発表資料



令和 8 年 10 月 5 日
秋 田 大 学

コラーゲン分泌の鍵を握る受容体タンパク質 TANGO1L の解析 ～コラーゲンの種類に応じた適応的応答を明らかに～

秋田大学（学長：南谷佳弘）大学院医学系研究科薬理学講座の齋藤康太教授、前田深春講師らの研究グループは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）、株式会社ニッピバイオマトリックス研究所と共に、コラーゲンの分泌を担う積み荷受容体「TANGO1L」のヒト線維芽細胞における機能を詳細に解析しました。

その結果、TANGO1L の必要性がコラーゲンの型によって異なることを見出すとともに、TANGO1L を欠損した細胞が、低下した分泌能力に合わせてコラーゲンの合成量をコントロールし、小胞体内の環境（恒常性）を保つという新たな適応メカニズムを明らかにしました。

本研究成果を含む論文は、2026 年 9 月 16 日に国際学術誌『Matrix Biology』にオンライン掲載（オープンアクセス：<https://doi.org/10.1016/j.matbio.2026.102052>）されました。

研究のポイント

- ・ヒト線維芽細胞において、TANGO1L 欠損がコラーゲンの分泌や性状に与える影響は、コラーゲンの型によって異なることを示した。
- ・TANGO1L を欠損させるとコラーゲンの分泌量は大きく低下したが、分泌されたコラーゲンの生化学的な品質は保たれていた。
- ・TANGO1L 欠損細胞では、分泌能力の減少に応じてコラーゲン遺伝子の発現低下と小胞体内の生合成装置の再編が見られた。
- ・骨形成不全症や線維症など、コラーゲン関連疾患の病態理解につながることで期待される。

○ 概要

コラーゲンは体内で最も豊富な細胞外マトリックスタンパク質であり、皮膚や骨、血管などの組織構造を支える重要な役割を果たしています。コラーゲンは細胞内の小胞体で合成・修飾を受けた後、小胞体出芽部位（ERES）を経由して細胞外へと分泌されます。

研究グループはこれまでに、ERES に局在するタンパク質「TANGO1L」が、巨大なコラーゲン分子を運ぶ積み荷受容体として機能することを明らかにしてきました。しかし、ヒトに存在する全 28 種類のコラーゲンすべてに対して TANGO1L が等しく必要なのか、また欠損時に細胞内でどのような応答が起こるのかは未解明でした。

本研究では、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いてヒト線維芽細胞の TANGO1L を欠損させ、各種コラーゲンの分泌・細胞内動態・生化学的性質を体系的に解析しました。その結果、主要なコラーゲンの分泌量はいずれも TANGO1L 欠損株で顕著に減少していた一方、細胞内の蓄積量については、V 型コラーゲンが有意に蓄積したのに対し、I 型・III 型・IV 型コラーゲンでは蓄積が見られないことを見出しました。この蓄積の回避には、コラーゲン遺伝子の発現低下と小胞体内の生合成装置の選択的な再編が関わっており、細胞が自らの分泌能力に合わせて合成量を最適化している可能性を示唆しています。

○ 研究の背景

コラーゲンはヒトの体内で最も豊富に存在するタンパク質です。その巨大な繊維状構造を形成するために、正確な品質管理と効率的な分泌が必要です。TANGO1（遺伝子名：*MLA3*）の病的変異は、ヒトにおいて骨の石灰化不全や歯・軟骨の形成異常、結合組織疾患を引き起こすことが知られています。

従来の動物実験（マウス個体）では、TANGO1L を欠損させると細胞内にコラーゲンが過剰に蓄積し、重篤な障害を引き起こされることが報告されていました。一方で、培養細胞を用いた実験では異常が軽微に留まるという矛盾が存在し、その詳細な細胞内メカニズムの解明が望まれていました。

そこで研究グループは、TANGO1L を欠損させたヒト線維芽細胞モデルを作製し、各種コラーゲンの分泌量や細胞内動態を解析しました。さらに、分泌されたコラーゲンを精製し、翻訳後修飾・三重らせん構造・熱安定性を生化学的に精査しました。

○ 研究結果

1. コラーゲンの種類による TANGO1L 依存性の違い

TANGO1L を欠損させると、主要なコラーゲン（I 型、III 型、IV 型、V 型）の分泌量が大きく低下し、新たに合成された I 型コラーゲンの分泌も遅延していました。しかし、細胞内の応答はコラーゲンの種類によって異なり、V 型のみが細胞内に蓄積する一方で、I 型・III 型・IV 型は蓄積が回避されました。

2. 分泌されるコラーゲンの「質」の保持

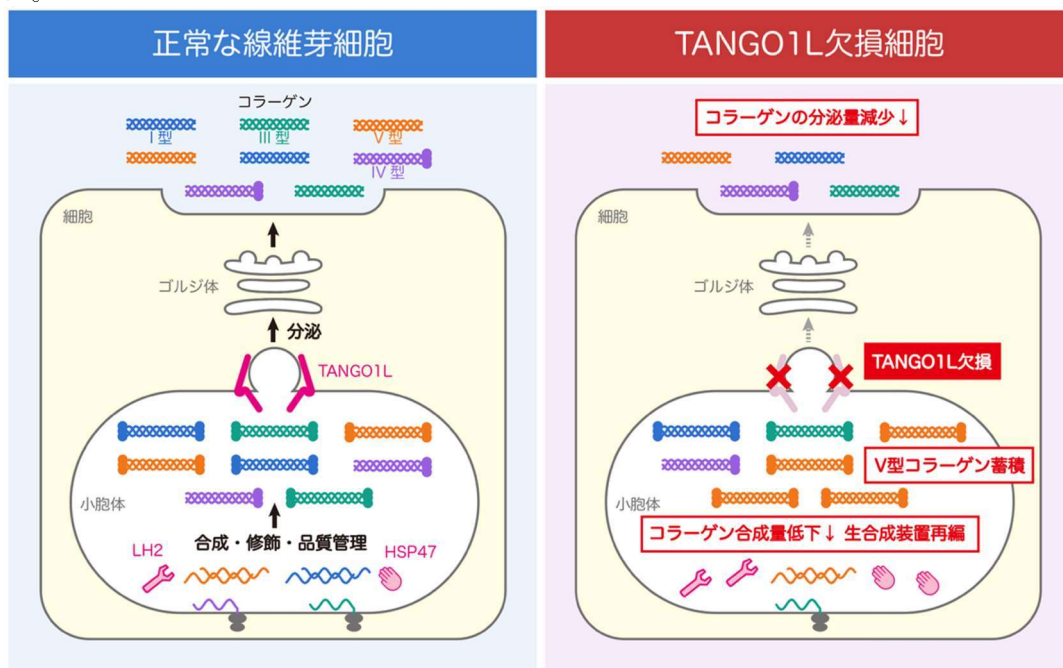
分泌された I 型・III 型コラーゲンを精製して解析した結果、リシン残基の翻訳後修飾にわずかな増加傾向が見られたものの、三重らせん構造とその熱安定性は正常な細胞と有意な差がありませんでした。

3. 細胞による合成・分泌バランスの調整メカニズム（小胞体恒常性の維持）

TANGO1L 欠損細胞では、コラーゲン遺伝子の発現（mRNA 量）が低下するとともに、小胞体内の生合成装置が選択的に再編されていました。これらの結果から、細胞は「分泌できない分、合成を抑える」ことでコラーゲンの過剰蓄積を回避していると考えられます。

4. 個体と培養細胞の間で見られる表現型の違いについての新たな仮説

発生期の骨や軟骨の細胞は分化プログラムにより大量のコラーゲン産生が強制されるため、合成量を下げる調整ができずに過剰蓄積や発達異常が起こると考えられます。本研究により、培養細胞とマウス個体で現れる表現型の差は、「細胞が合成量を分泌能力に合わせて柔軟に抑制できるかどうか」、すなわち、適応的応答の違いによる可能性があるという新しい説明の枠組みが提示されました。



図：TANGO1L 欠損時における細胞内の適応メカニズム

○本研究の意義と今後の展開

本研究は、TANGO1L がコラーゲン分泌において果たす役割の一端を明らかにするとともに、TANGO1L を欠損した細胞が小胞体内の恒常性を維持するために示す適応的な応答を見出しました。

この成果は、分泌が損なわれた状態で細胞がどのように適応するかを理解するための枠組みを提供するものであり、骨形成不全症をはじめとする難治性のコラーゲン関連疾患や、コラーゲンの過剰産生が問題となる線維症・創傷治癒不全などの病態理解に基礎的な知見を与えるものです。さらに、コラーゲンの発現量低下の仕組みや分泌負荷の感知システムを詳細に明らかにすることで、小胞体恒常性維持機構を標的とした新たな治療戦略や創薬研究への発展が期待されます。

○ 原論文

Yoshihiro Ishikawa[#], Miharuru Maeda[#], Yuki Taga, Yukie Komatsu, Kazunori Mizuno, Kota Saito^{*}

([#]共同筆頭著者、^{*}共同責任著者)

“TANGO1L Is Required for Collagen Secretion in a Type-Dependent Manner and Shapes Collagen Proteostasis in the Endoplasmic Reticulum”

Matrix Biology, 149, 102052 (2026)

DOI: [10.1016/j.matbio.2026.102052](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2026.102052)

○ 研究支援

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業、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、All May See Foundation などの支援を受けて実施されました。

【お問合せ先】

秋田大学大学院医学系研究科

薬理学講座

教授 齋藤 康太 (サイトウ コウタ)

〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

Tel : 018-884-6071

E-mail : ksaito@med.akita-u.ac.jp