

PRESS RELEASE

2026 年 8 月 26 日

理化学研究所

順天堂大学

ゴルジ体膜の脂質再編成が細胞内分解系を制御

ー膜輸送やオートファジーを制御する新しい生命現象を発見ー

概要

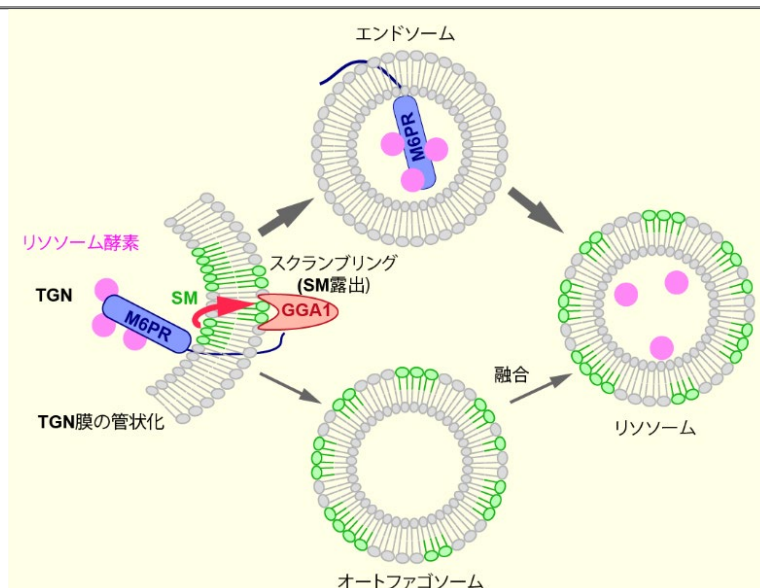
理化学研究所（理研）開拓研究所佐甲細胞情報研究室の小林俊秀客員主管研究員、阿部充宏専任研究員、佐甲靖志主任研究員、順天堂大学大学院薬学研究科の山地俊之教授らの国際共同研究グループは、細胞内オルガネラ（細胞小器官）であるゴルジ体^[1]膜において脂質二重層が再編成されることで、リソソーム^[2]酵素の輸送とオートファジー^[3]が制御されることを明らかにしました。

本研究成果は、リソソーム病^[4]や神経変性疾患など、膜輸送やオートファジー異常を伴う疾患の理解や、新たな治療標的の開発に貢献することが期待されます。

本研究では、ゴルジ体、トランスゴルジネットワーク（TGN）^[5]およびエンドソーム^[6]に局在する膜輸送因子 GGA1^[7]が、細胞質側から作用し、通常はゴルジ体内腔（ルーメン）側に存在する膜脂質のスフィンゴミエリン（SM）^[8]を脂質二重層の細胞質側へ移動させる「脂質スクランブリング^[9]」を誘導することを見いだしました。この脂質二重層の再編成により、リソソーム酵素受容体（マンノース 6-リン酸受容体（M6PR）^[10]）の輸送が促進されるとともに、オートファゴソーム（細胞内の異物を包み込む小胞）とリソソームの融合が円滑に進行することを明らかにしました。これは、細胞内オルガネラにおける脂質スクランブリングの生理機能を示した初めての報告です。

これまで膜脂質の非対称性（内層と外層との脂質組成の違い）は、主に細胞膜の構造的・機能的特徴として捉えられてきました。本研究は、細胞内オルガネラにおいても脂質二重層の再編成が、膜輸送やオートファジーを制御することを示しました。さらに、脂質二重層における脂質の分布の変化を介して細胞内機能を制御する、という新しい生命現象を明らかにしたものです。

本研究は、科学雑誌『*Science Advances*』オンライン版（8 月 28 日付：日本時間 8 月 29 日）に掲載されます。



ゴルジ体膜の脂質二重層の再編成によるリソソーム酵素輸送とオートファジーの制御

背景

細胞を構成する生体膜は脂質二重層から成り、その内層（細胞質側）と外層（細胞外側またはオルガネラ内腔側）では脂質組成が大きく異なっています。この「脂質の非対称性」は生体膜の基本的な性質であり、膜の安定性や細胞機能の維持に重要な役割を果たしています。しかし、この脂質の非対称性が細胞内オルガネラでどのような生理機能を担うのかについては、ほとんど明らかになっていませんでした。

スフィンゴミエリン（SM）は、細胞膜やゴルジ体などに豊富に存在する主要な膜脂質です。ゴルジ体で SM は内腔（ルーメン）側で合成されるため、通常は脂質二重層の内腔側に局在しています。一方、小林客員主管研究員らはこれまでに、細胞膜では SM の一部が細胞質側にも存在することを見いだしました^{注 1)}。さらに、SM が外層から内層に動的に移行することや、GGA1 を含む、その移行に関与する複数のタンパク質を明らかにしました^{注 2)}。しかし、細胞内オルガネラにおいて SM がどのような仕組みで細胞質側へ移動し、それがどのような生理機能を担うのかは不明でした。

ゴルジ体は、リソソーム酵素や細胞膜タンパク質を適切な細胞内区画へ送り分ける「細胞内の仕分けセンター」として機能するとともに、オートファジーに必要な膜成分の供給にも関わる重要なオルガネラです。しかし、ゴルジ体膜の脂質二重層がどのように再編成され、その変化が膜輸送やオートファジーの制御にどのように関与するのかは明らかになっていませんでした。

注 1) Murate, M. et al. Transbilayer distribution of lipids at nano scale. *J Cell Sci* 128, 1627-1638 (2015). doi: 10.1242/jcs.163105

注 2) 2021 年 11 月 10 日プレスリリース「指定難病に関わるタンパク質が脂質の二重層内移動を促進」
https://www.riken.jp/press/2021/20211110_1/

研究手法と成果

国際共同研究グループは、ゴルジ体膜に局在する膜輸送因子 GGA1 が、SM を脂質二重層の内腔側から細胞質側へ移動させる「脂質スクランブリング」を誘導することを見いだしました。さらに、この脂質二重層の再編成がリソソーム酵素輸送とオートファジーを制御する新しい分子機構であることを明らかにしました。

まず、細胞内で SM が細胞質側へ露出する様子を可視化するため、小林客員主管研究員らが開発した SM に結合する蛍光プローブ^{注3、4)} を細胞質内に発現させ、ライブセルイメージング（細胞を生きたままの状態リアルタイムに可視化する技術）および共焦点顕微鏡観察（特定の焦点面だけを鮮明化する顕微鏡観察）を行いました（図 1）。さらに、GGA1 遺伝子欠損細胞、SM 合成酵素欠損細胞、人工脂質膜（リポソーム）を用いた再構成実験、電子顕微鏡解析などを組み合わせることで、GGA1 による脂質スクランブリングの分子機構と生理機能を解析しました。

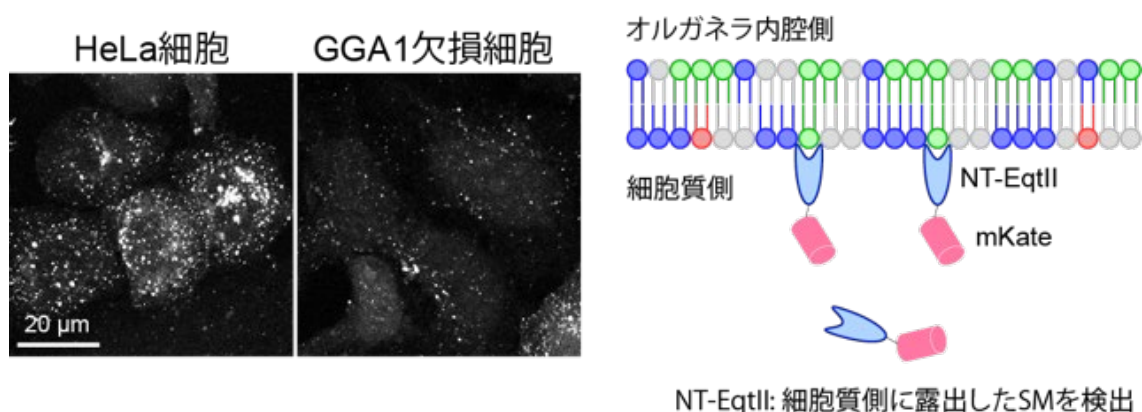


図 1 GGA1 による SM の細胞質側への露出

細胞質側に露出した SM を可視化するため、SM に特異的に結合する NT-EqtII と蛍光タンパク質 mKate との融合タンパク質を、対照細胞および GGA1 欠損の HeLa 細胞（ヒト由来の細胞）の細胞質に発現させた。対照細胞では強い SM シグナルが観察されたのに対し、GGA1 欠損細胞ではシグナルが著しく減少した。一方、GGA1 欠損による細胞内の総 SM 量の変化は認められなかった。これらの結果は、GGA1 が SM を脂質二重層の細胞質側へ露出させることを示している。μm：マイクロメートル（100 万分の 1 メートル）。

その結果、GGA1 はゴルジ体膜の細胞質側から作用し、膜を管状化させながら、通常は内腔側に局在する SM を細胞質側へ移動させることを見いだしました（図 2）。この作用は、GGA1 を構成するドメイン（領域）の一つ、GAT ドメインによって誘導される脂質スクランブリングであり、コレステロールの存在下で効率よく起こることも明らかになりました。

報道解禁：日本時間 2026 年 8 月 29 日午前 3 時・29 日付朝刊

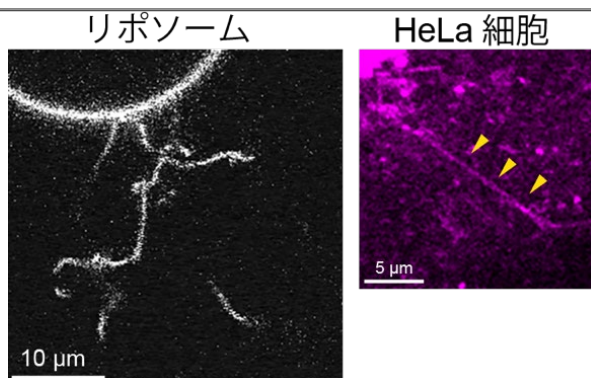


図 2 GGA1 による膜の管状化

(左) GGA1 は VHS、GAT、および GAE の三つのドメインから構成される。このうち、ゴルジ体膜への結合に関与する GAT ドメインを巨大単層膜リボソーム (GUV) に添加すると、リボソームは管状化した。

(右) 同様の管状構造は、GAT ドメインを過剰発現した HeLa 細胞でも観察された (矢頭)。SM の局在は、SM 特異的蛍光プローブ (NT-EqtII-mKate) の共発現により可視化した。これらの結果は、GGA1 による脂質スクランブリングが膜の管状化、すなわち膜曲率の変化を伴って起こることを示している。

さらに、細胞質側へ移動した SM は、リソソーム酵素受容体 (M6PR) のゴルジ体からの輸送を促進し、リソソーム酵素の正常な成熟に必須であることを明らかにしました (図 3)。一方、GGA1 を欠損させた細胞や、細胞質側へ露出した SM のみを選択的に分解した細胞では、M6PR がゴルジ体に滞留し、リソソーム酵素輸送が著しく低下しました (図 3)。

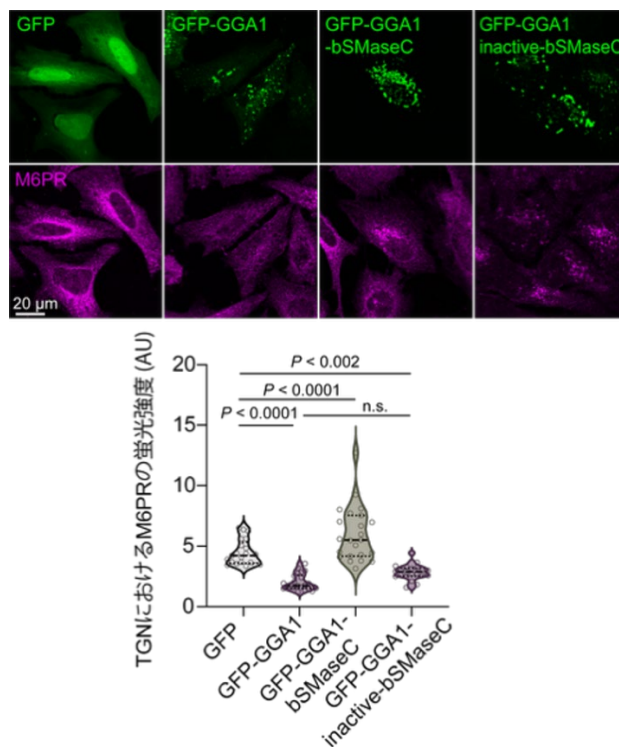


図 3 細胞質側に移行した SM は M6PR の TGN からの輸送を促進

(上) HeLa 細胞に GFP-GGA1 (緑色蛍光タンパク質でマーカした GGA1) を過剰発現させると、リソ

報道解禁：日本時間 2026 年 8 月 29 日午前 3 時・29 日付朝刊

ソーム酵素受容体 (M6PR) の TGN からの輸送が促進された。一方、GFP-GGA1 に細菌由来スフィンゴミエリナーゼ (bSMase) を融合させた GFP-GGA1-bSMase では、細胞質側へ移動した SM が選択的に分解され、M6PR の TGN からの輸送が阻害された。これに対し、不活性型 SMase を融合させた GFP-GGA1-inactive bSMase では M6PR 輸送は促進された。

(下) TGN に局在する M6PR の蛍光強度を定量した。GFP-GGA1 および GFP-GGA1-inactive bSMase では、対照 (GFP) および GFP-GGA1-bSMase と比較して TGN の M6PR シグナルが有意に低下した。これは、細胞質側へ移動した SM が M6PR の TGN からの輸送を促進することを示している。n.s.: not significant (有意差なし)。AU: arbitrary unit (任意単位) の略。

また、細胞質側へ移動した SM はオートファゴソーム膜にも輸送され、オートファゴソームとリソソームの膜融合を促進することも分かりました。GGA1 欠損細胞では、この膜融合が阻害され、オートファジーの進行が低下しました。

これらの結果から、GGA1 によるゴルジ体膜の脂質スクランブリングは、脂質二重層の非対称性を変化させることで、リソソーム酵素輸送とオートファジーという二つの重要な細胞機能を協調的に制御する新たな分子機構であることが明らかになりました (図 4)。本研究は、脂質二重層における脂質分布の変化そのものが細胞機能を制御するという、新しい生命現象を明らかにしたものであり、生体膜脂質の役割に関する従来の理解を大きく広げる成果といえます。

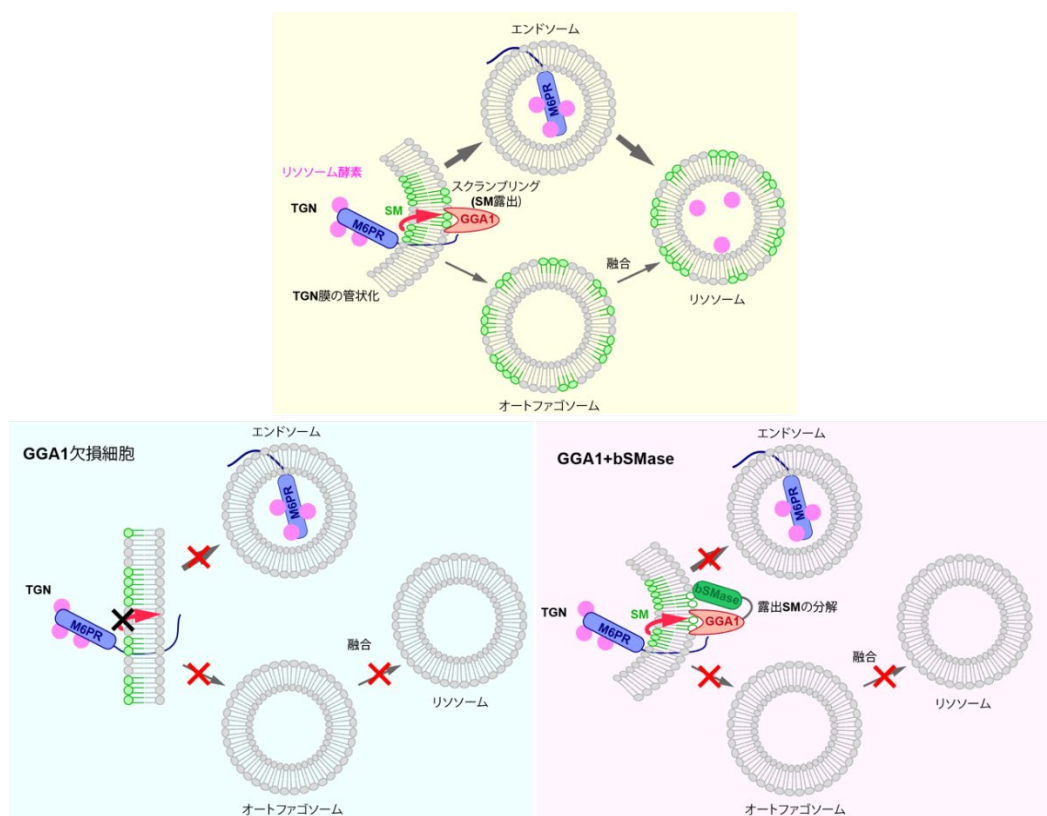


図 4 GGA1 によるゴルジ体膜の脂質スクランブリングが細胞内分解系を制御する仕組み

(上：通常状態) 通常、SM はゴルジ体膜の内腔側に多く存在する。GGA1 はゴルジ体膜の細胞質側から作用し、膜を管状化させながら SM を内腔側から細胞質側へ移行させる (脂質スクランブリング)。この脂質二重層の再編成に伴い、リソソーム酵素受容体 (M6PR) の輸送が促進され、リソソームへ酵素が効率よく供給される。また、細胞質側へ移動した SM はオートファゴソーム膜へ運ばれ、オートファゴソームとリソソームの膜融合を促進する。

報道解禁：日本時間 2026 年 8 月 29 日午前 3 時・29 日付朝刊

（下左：GGA1 欠損）GGA1 を欠損すると SM は細胞質側へ移動できず、M6PR の輸送低下に伴ってリソソーム酵素輸送が障害される。また、オートファゴソームとリソソームの膜融合も低下し、オートファジーが阻害される。

（下右：GGA1+bSMase）GGA1 に SM を分解する細菌由来スフィンゴミエリナーゼ（bSMase）を融合させると、細胞質側へ移動した SM が選択的に分解される。その結果、M6PR の TGN からの輸送が阻害される。また、オートファゴソームの細胞質側の SM を分解することで、オートファゴソームとリソソームの融合は阻害される。

注 3) Kiyokawa, E. et al. Spatial and functional heterogeneity of sphingolipid-rich membrane domains. *J Biol Chem* 280, 24072-24084 (2005). doi: 10.1074/jbc.M502244200.

注 4) Mori, T. et al. A non-toxic equinatoxin-II reveals the dynamics and distribution of sphingomyelin in the cytosolic leaflet of the plasma membrane. *Sci Rep* 14,16872 (2024). doi: 10.1038/s41598-024-67803-2.

今後の期待

本研究により、ゴルジ体膜で起こる脂質スクランブリングが、リソソーム酵素輸送やオートファジーを制御する新たな分子機構であることが明らかになりました。これまで脂質スクランブリングは主に細胞膜で報告され、細胞死など限られた生命現象との関わりが知られていましたが、本研究は、細胞内オルガネラにおいても脂質二重層の再編成が恒常的に起こり、膜輸送やオルガネラ機能を制御する基本的な仕組みである可能性を示しました。

今後は、GGA1 以外にも同様の脂質スクランブリング機構がさまざまな細胞内オルガネラで働いているかを明らかにするとともに、脂質二重層の再編成が膜輸送、オートファジー、さらにはオルガネラ間の情報伝達をどのように制御しているのかを解明することで、細胞内膜系の新たな制御原理の理解が進むことが期待されます。

また、リソソーム機能やオートファジーの異常は、神経変性疾患、がん、代謝疾患など多くの疾患と深く関わっています。本研究成果は、これらの疾患の病態理解を深めるとともに、脂質スクランブリングを標的とした新たな治療法や創薬標的の開発につながることを期待されます。

さらに本研究は、脂質二重層における脂質の分布の変化を介して細胞機能を制御するという新たな概念を提示しました。今後、脂質の「量」や「集合状態」に加え、「脂質二重層における分布の非対称性」という観点から生命現象を理解することで、細胞内膜系の機能解明や創薬研究のさらなる発展につながることを期待されます。

論文情報

<タイトル>

Sorting of lysosomal enzyme and autophagy are regulated by the GGA1-induced TGN lipid scrambling

<著者名>

Kohta Takahashi, Nario Tomishige, Mitsuhiro Abe, Gašper Šolinc, James Rae, Toshiyuki Yamaji, Frédéric Przybilla, Ludovic Richert, Nicolas Humbert, Takefumi Uemura, Thomas Wollert, Satoshi Waguri, Kentaro Hanada, Yasushi Sako, Gregor Anderluh, Robert G. Parton, Yves Mély, Catherine Tomasetto, Fabien Alpy, Toshihide Kobayashi

<雑誌>

Science Advances

<DOI>

10.1126/sciadv.aec4519

補足説明

[1] ゴルジ体

19 世紀にイタリアの科学者カミロ・ゴルジによって発見された細胞小器官で、細胞内で行われたタンパク質や脂質を修飾し、リソソーム ([2]参照) や細胞膜など適切な場所へ送り分ける細胞小器官。扁平な膜でできた袋 (槽) が積み重なった構造を持ち、「細胞内の仕分けセンター」とも呼ばれる。

[2] リソソーム

細胞内で不要になったタンパク質や細胞内小器官、細胞外から取り込まれた物質などを分解する細胞小器官。ゴルジ体から運ばれた分解酵素を含み、エンドソーム ([6]参照) やオートファゴソーム (細胞内の異物を包み込む小胞) と融合して内容物を分解する。

[3] オートファジー

細胞内の不要になったタンパク質や傷害を受けた細胞内小器官を分解・再利用する仕組み。オートファゴソームがリソソームと融合することで内容物が分解される。本研究では、細胞質側へ露出したスフィンゴミエリン (SM) ([8]参照) がこの膜融合を促進することを明らかにした。

[4] リソソーム病

リソソームで働く分解酵素やその輸送に関わるタンパク質の異常によって、分解されるべき物質が細胞内に蓄積する遺伝性疾患の総称。リソソーム酵素が適切に輸送されないことが原因となる病型も知られており、本研究成果はその病態理解に役立つことが期待される。

[5] トランスゴルジネットワーク (TGN)

ゴルジ体の最終区画で、タンパク質や脂質を細胞内の各オルガネラへ送り分ける「細胞内物流センター」として機能する。本研究では、TGN 膜で起こる脂質スクランブリング ([9]参照) が細胞内輸送の制御に重要であることが示された。TGN は trans-Golgi network の略。

[6] エンドソーム

細胞外から取り込まれた物質や細胞膜タンパク質を一時的に運ぶ細胞小器官。成熟しながら後期エンドソームへと変化し、最終的にリソソームと融合して内容物が分解される。また、ゴルジ体から運ばれたリソソーム酵素も受け取る。

[7] GGA1

ゴルジ体に局在する膜輸送アダプタータンパク質。リソソーム酵素受容体 (M6PR) などの輸送に関わることが知られている。本研究では、GGA1 がゴルジ体膜の細胞質側から作用し、SM を内腔 (ルーメン) 側から細胞質側へ露出させる脂質スクランブ

リングを引き起こすことを明らかにした。GGA1 は Golgi-localized, γ -ear-containing, ARF-binding protein 1 の略。

[8] スフィンゴミエリン (SM)

細胞膜やゴルジ体膜などに存在する主要な膜脂質の一つ。通常は細胞膜外層やゴルジ体内腔側に多く存在する。細胞膜外層ではコレステロールとともに特徴的な脂質ドメイン「脂質ラフト」を形成する。また SM は分解されてセラミドやスフィンゴシンなどの生理活性脂質を生成する。本研究では、GGA1 によって細胞質側へ露出した SM が膜輸送や膜融合を制御することを明らかにした。SM は Sphingomyelin の略。

[9] 脂質スクランブリング

脂質二重層を構成する脂質が、ランダムに外層（または内腔側）と内層（細胞質側）の間を移動し、膜脂質の非対称性が変化する現象。本研究では、ゴルジ体膜で SM が内腔側から細胞質側へ移動することが、リソソーム酵素輸送とオートファジーを制御することを示した。

[10] マンノース 6-リン酸受容体 (M6PR)

リソソーム酵素をゴルジ体からエンドソーム・リソソームへ輸送する受容体。M6PR の輸送が障害されると、リソソーム酵素が正しい場所へ届かず、リソソーム機能が低下する。

国際共同研究グループ

理化学研究所 開拓研究所 佐甲細胞情報研究室

客員主管研究員 小林俊秀 (コバヤシ・トシヒデ)

(名誉研究員、フランス国立衛生医学研究所 名誉リサーチディレクター、京都先端科学大学 客員研究員、ホロバイオ株式会社 取締役)

専任研究員 阿部充宏 (アベ・ミツヒロ)

主任研究員 佐甲靖志 (サコウ・ヤスシ)

順天堂大学 大学院薬学研究科

教授 山地俊之 (ヤマジ・トシユキ)

(国立感染症研究所 細胞化学部 室長 (研究当時))

国立感染症研究所 細胞化学部

部長 (研究当時) 花田賢太郎 (ハナダ・ケンタロウ)

(現 国立健康危機管理研究機構 検定部 部長)

福島県立医科大学 医学部

主任教授 和栗 聡 (ワグリ・サトシ)

准教授 植村武文 (ウエムラ・タケフミ)

ストラスブール大学 (フランス) 薬学部

教授 イヴ・メリー (Yves Mély)

助教授 フレデリック・プリズビラ (Frédéric Przybilla)

上級技官 ルドビッヒ・リシャル (Ludovic Richert)

報道解禁：日本時間 2026 年 8 月 29 日午前 3 時・29 日付朝刊

上級技官	ニコラ・アンベール (Nicolas Humbert)
研究員	富重齊生 (トミシゲ・ナリオ)
研究員 (研究当時)	高橋耕太 (タカハシ・コウタ)
(現 新潟大学 医学部 助教)	

分子・細胞生物学・遺伝学研究所 (フランス)

リサーチディレクター	カトリーヌ・トマゼット (Catherine Tomasetto)
リサーチディレクター	ファビアン・アルピ (Fabien Alpy)

パスツール研究所 (フランス)

リサーチディレクター	トーマス・ヴォレルト (Thomas Wollert)
------------	-----------------------------

スロベニア国立化学研究所

所長	グレゴル・アンデルルフ (Gregor Anderluh)
研究員	ガシュペル・ショリンツ (Gašper Šolinc)

クイーンズランド大学 (オーストラリア) 分子生物学研究所

教授	ロバート・G・パートン (Robert G. Parton)
研究員	ジェームズ・レイ (James Rae)

研究支援

本研究は、RIKEN Pioneering Projects「Glycolipidologue initiative (研究分担者：佐甲靖志)」により実施し、Agence Nationale de la Recherche ANR-22-CE44-0019 (France) (研究代表者：小林俊秀)、早石修記念海外留学助成 (採択者：高橋耕太) による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者>

理化学研究所	開拓研究所	佐甲細胞情報研究室
主任研究員	佐甲靖志	(サコウ・ヤスシ)
専任研究員	阿部充宏	(アベ・ミツヒロ)
客員主管研究員	小林俊秀	(コバヤシ・トシヒデ)

順天堂大学 大学院薬学研究科

教授	山地俊之 (ヤマジ・トシユキ)
----	-----------------

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当
 Tel: 050-3495-0247
 Email: ex-press@ml.riken.jp

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

Tel: 03-5802-1006
 Email: pr@juntendo.ac.jp