PRESS RELEASE

岩手大学
IWATE UNIVERSITY

令和８年１１月９日

報道機関各位

国立大学法人　岩手大学

TAT タンパク質膜透過反応の試験管内での完全再構成に成功！

概要

岩手大学農学部・西山賢一 教授、西川華子 特別助教（当時）、沢里克宏 助教、山田美和教授らの研究グループは、タンパク質が立体構造を保ったまま生体膜を通過する「TAT 膜透過」と呼ばれる仕組みを、試験管内で完全に再現することに世界で初めて成功しました。

TAT 膜透過は、通常のタンパク質輸送とは異なり、タンパク質が機能するために必要な立体構造を形成した後でも生体膜を通過できる、非常にユニークな仕組みです。このシステムは植物の葉緑体で発見され、その後、大腸菌をはじめとする細菌にも広く存在することが明らかになりました。発見以来、世界中の多くの研究グループがその仕組みを研究してきましたが、発見から約 30 年を経た現在まで、必要な成分を用いて試験管内で膜透過反応を再現することには成功していませんでした。今回、研究グループは、タンパク質の膜輸送に関わる「MPIase」という糖脂質が、大腸菌の TAT 膜透過に不可欠であることを発見しました。さらに、人工的に作製した膜小胞「リポソーム」に MPIase を組み込むことで、試験管内で TAT 膜透過を再現することに成功しました。

今回確立した実験系を利用することで、これまで不明な点が多かった TAT 膜透過の仕組みを分子レベルで詳しく解明できるようになると期待されます。また、TAT 膜透過は植物の葉緑体の形成や機能にも関わることから、将来的には葉緑体の機能を高め、光合成能力や農作物の生産性を向上させる研究への応用も期待されます。

この研究成果は 2026 年 11 月 2 日に科学雑誌 *eLife* 誌にオンライン版で公開されました（DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.112170）。

研究成果のポイント

- タンパク質が立体構造を保ったまま生体膜を通過する「TAT 膜透過」と呼ばれる仕組みを、試験管内で完全に再現することに成功した。
- 「MPIase」と命名した糖脂質が TAT 膜透過に不可欠であることを明らかにした。
- TAT 膜透過システムは、もともと植物の葉緑体で発見された仕組みであることから、本成果は葉緑体の機能を理解する手がかりとなる。
- TAT 膜透過システムの機能を制御することにより、光合成能力を高め、農作物の生産性向上を目指す研究への展開も期待される。

背景

タンパク質は細胞内で合成されたのち、あらかじめ定められた場所に輸送されて、初めてその機能を発揮します。例えば、細胞外に分泌されるタンパク質や、ミトコンドリア、葉緑体などの細胞小器官の内部で働くタンパク質は、生体膜[1]を透過する必要があります。また、生体膜に組み込まれて機能する膜タンパク質も数多く存在します。生体膜はリン脂質二重層を基本構造とし、イオンや糖類などの低分子化合物、さらには水分子でさえ自由に通過できない、細胞の内外を隔てる障壁として機能しています。このような生体膜をタンパク質のような高分子が透過したり、膜内部に挿入されたりするためには、特別な仕組みが必要です。

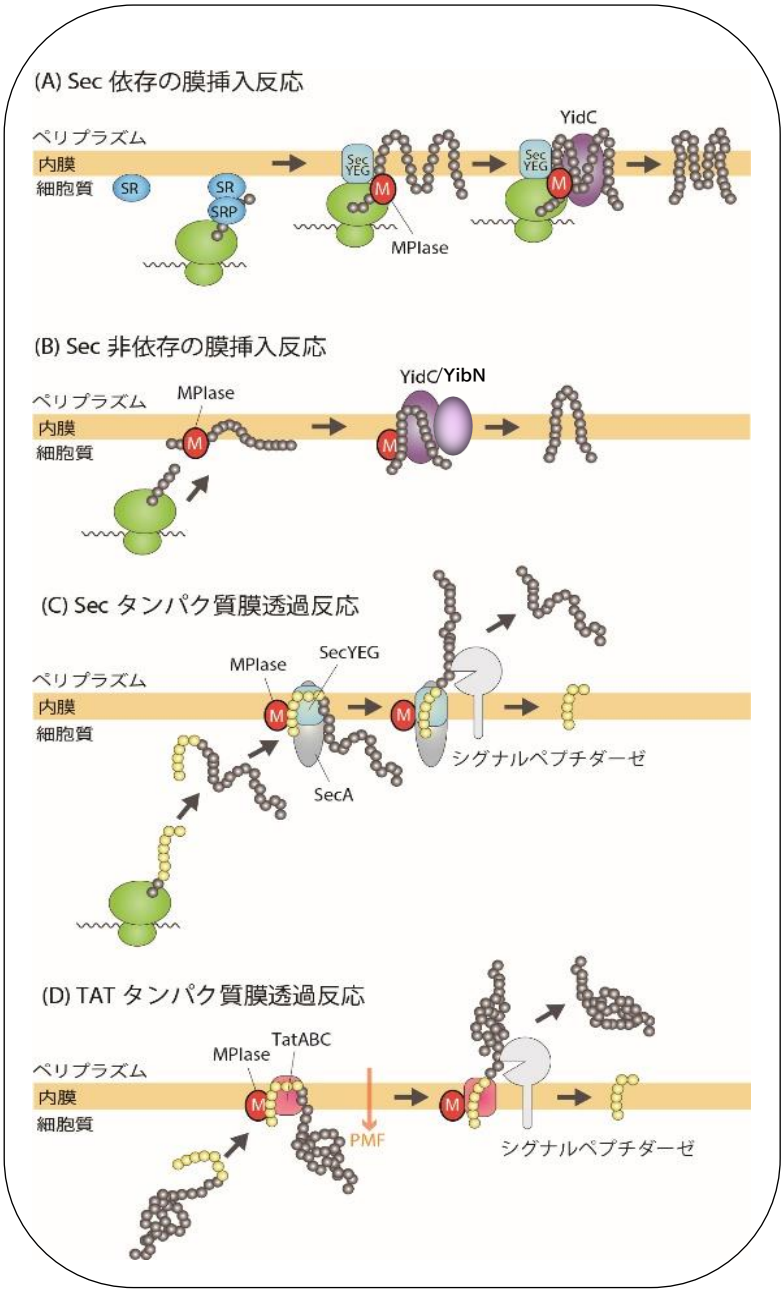


図1 大腸菌内膜におけるタンパク質膜透過・膜挿入機構。Sec 依存(A)、Sec 非依存(B)の膜挿入経路、Sec 膜透過系と(C)、TAT 膜透過経路(D)のいずれにも「M」で示した MPIase が関与する。

こうした仕組みの中で最もよく知られているのが、ノーベル生理学・医学賞を受賞した Günter Blobel 博士が提唱した「シグナル仮説」です。膜を透過する分泌タンパク質の多くは、その N 末端にシグナル配列[2]と呼ばれる目印をもつ形で合成されます。このシグナル配列が SRP（シグナル認識粒子）に認識されると、合成途中のタンパク質は膜表面へと誘導されます。膜表面では、トランスロコン[3]と呼ばれる膜透過装置（Sec61 や SecYEG）に受け渡され、トランスロコンが形成するチャネルを通って膜透過が進行します。この仕組みは膜タンパク質の膜挿入にも利用されており、SRP によって膜表面に誘導された膜タンパク質は、トランスロコンを介して膜に挿入されます（図 1（A））。一方、膜を貫通する疎水性領域がタンパク質の C 末端に存在する場合には、SRP による認識が困難となるため、SRP やトランスロコンを介さない別の仕組みによって膜挿入が進行します（図 1（B））。

本研究グループは、タンパク質膜挿入の仕組みを詳細に解明するため、膜挿入に必要な因子群を精製し、人工膜小胞であるリポソーム[4]に組み込むことによって、試験管内で膜挿入を再現する実験系を構築してきました。その結果、図 1 に示すタンパク質性の因子群だけでは膜挿入が進行せず、MPIase と命名した糖脂質（図 2）が必要であることを発見しました。MPIase は糖脂質

でありながら、タンパク質の膜挿入反応を触媒[5]するという、酵素に似た機能をもつことが明らかになりました(Fujikawa et al., 2023, Nishiyama et al., 2012)。さらに、MPIase は膜タンパク質の膜挿入だけでなく、図 1（C）に示す Sec 膜透過にも必要であることを見出しました(Moser et al., 2013, Sawasato et al., 2019)。

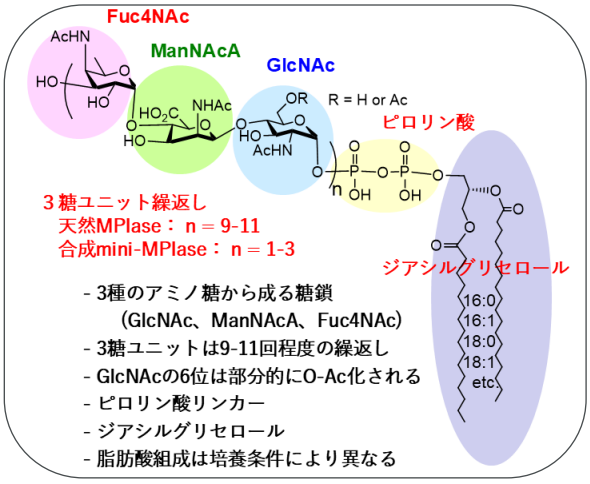


図2 MPIase の構造。

Sec 膜透過経路は、多くの分泌タンパク質が利用する膜透過経路です。この経路では、分泌タンパク質は Sec トランスロコンが形成する細いチャネルを通って膜を透過します。そのため、タンパク質は立体構造（高次構造）が十分に形成されていない状態で膜を通過し、膜透過後に高次構造を形成して機能を発揮します。

一方、一部の分泌タンパク質は、高次構造を形成した状態で膜を透過します。例えば、金属イオンや補酵素[6]を結合して機能するタンパク質の中には、膜透過前にこれらを結合し、高次構造を形成する必要があるものがあります。このようなタンパク質の膜透過を担うのが「TAT 膜透過経路」です。TAT 膜透過経路で輸送されるタンパク質のシグナル配列には、アルギニン残基（R）が 2 つ連続した特徴的な配列が存在することから、Twin Arginine Translocation（TAT）と命名されました。

TAT 膜透過経路は、植物の葉緑体に存在するチラコイド膜で発見され、その後、大腸菌をはじめとする細菌や、一部のミトコンドリアにも存在することが明らかになりました。大腸菌の TAT 膜透過には、TatA、TatB、TatC という 3 種類のタンパク質からなる膜透過装置が関与し、膜透過のエネルギー源としてプロトン駆動力[7]が利用されることが知られています。しかし、TAT 膜透過経路の発見から約 30 年が経過した現在に至るまで、世界中の研究グループが、精製した因子を用いて試験管内で TAT 膜透過を完全に再構成することに成功していませんでした。

本研究では、TAT 膜透過経路（図 1（D））においても糖脂質 MPIase が必須であることを発見しました。さらに、TatABC と MPIase を人工膜に組み込み、プロトン駆動力を形成させることにより、世界で初めて TAT 膜透過を試験管内で完全に再構成することに成功しました。

研究内容

本研究グループはこれまで、糖脂質 MPIase がタンパク質膜挿入や Sec 膜透過に重要な役割を果たすことを明らかにしてきました。そこで、TAT 膜透過にも MPIase が関与するのではないかと考え、MPIase の生合成を抑制した大腸菌（MPIase 枯渇株）(Sawasato et al., 2019)を用いて、その可能性を検証しました。その結果、MPIase が枯渇した条件では TAT 膜透過がまったく進行しなくなることが判明し、MPIase が TAT 膜透過にも必須であることを明らかにしました。

次に、TAT 膜透過を試験管内で再現するため、膜透過装置を構成する TatABC と MPIase を人工膜小胞であるリポソームに組み込み、TAT 膜透過が進行するかどうかを調べました。その結果、プロトン駆動力を形成させた場合にのみ TAT 膜透過活性が検出されました。これにより、TAT

膜透過経路の発見以来、約 30 年間実現されていなかった TAT 膜透過の完全再構成[8]に、世界で初めて成功しました。

さらに、MPIase は TAT 経路で輸送される分泌タンパク質を膜表面で受け取るだけでなく、膜透過装置である TatABC 複合体の構造を安定化する役割も担っていることが明らかになりました。すなわち、MPIase は TAT 膜透過の複数の段階に関与する重要な因子であることが判明しました。

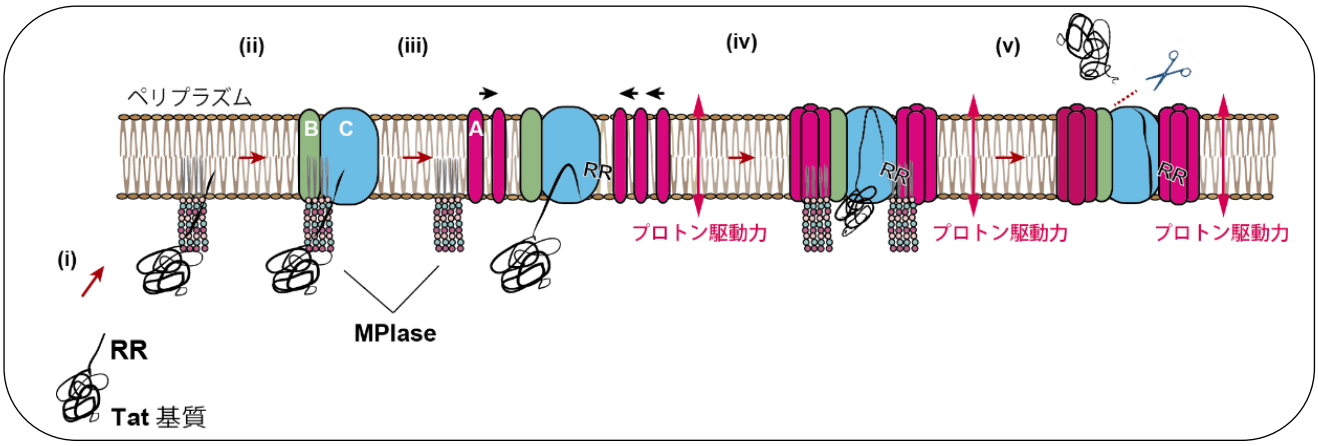


図3 本研究で明らかとなった TAT 膜透過反応の分子機構。

本研究で得られた成果とこれまでの知見から、図 3 に示す TAT 膜透過の分子機構が考えられます。まず、シグナル配列に連続した 2 つのアルギニン残基（RR）をもつ TAT 膜透過基質が、膜表面に存在する MPIase の糖鎖によって受け取られます（i)。続いて、MPIase の膜挿入を促進する酵素様活性によって、TAT シグナル配列が膜に挿入されます（ii)。その後、TAT 膜透過基質は TatB と TatC からなる複合体に受け渡され、プロトン駆動力に依存して TatA が集合することで、膜透過装置が形成されます（iii)。この過程では、MPIase が TatABC 複合体の構造を安定化する役割も果たします。続いて、プロトン駆動力を利用して、高次構造を形成したタンパク質が膜を透過します（iv)。膜透過の完了後にはシグナル配列が切断され、成熟したタンパク質が放出されます（v)。

今回、TAT 膜透過の完全再構成に成功したことで、これまで解析が困難であった膜透過の各段階を、試験管内で詳細に調べることが可能になりました。今後、この再構成系を活用することにより、TAT 膜透過の分子機構のさらなる解明が期待されます。

今後の展開

TAT 膜透過は、一般的な Sec 膜透過とは異なり、あらかじめ高次構造を形成したタンパク質を膜透過させることができる点に大きな特徴があります。この性質を利用して、通常は細胞外に分泌されない外来タンパク質を分泌生産させる技術も開発されています（CORYNEX™)。本研究により MPIase が TAT 膜透過に必須であることが明らかになったため、今後、MPIase の発現量を増加させたり、その機能を改良したりすることによって、TAT 膜透過の効率を高め、有用タンパク質の生産量を増加させる技術への応用が期待されます。

また、TAT 膜透過経路は、もともと植物の葉緑体に存在するチラコイド膜で発見された仕組みです。チラコイド膜には、大腸菌と類似したタンパク質膜透過・膜挿入経路が存在することが知られています（図4）。このことから、植物のチラコイド膜にも MPIase と同様の機能をもつ因子が存在する可能性が考えられます。今後、植物における MPIase 様因子を同定し、その機能を明らかにすることができれば、葉緑体の機能を高め、光合成能力の向上や農作物の生産性向上を目指す研究への展開も期待されます。

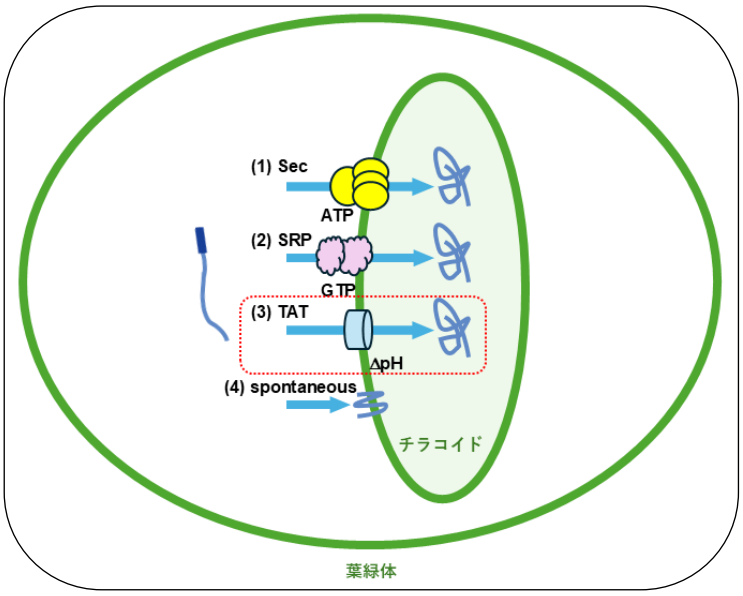


図4　葉緑体内部のチラコイド膜におけるタンパク質膜輸送。チラコイド膜へのタンパク質輸送は(1)ATP を利用した Sec 経路、(2)GTP を利用した SRP 経路、(3)プロトン駆動力を利用した TAT 経路、(4)タンパク質因子に依存しない自発的経路が知られている。これらは大腸菌の内膜にも同様の経路が存在し、それぞれ図 2 の(C)、(A)、(D)、(B)に対応し、そのすべてにおいて MPIase が必要となる。

掲載論文

題　目：Glycolipid MPIase is essential for the TAT (Twin-Arginine Translocation) pathway
著　者：Hanako Nishikawa, Nachi Yamamoto, Hayate Kunezaki, Yui Shirogane, Kotoka Kanno, Katsuhiro Sawasato, Miwa Yamada, Ken-ichi Nishiyama
誌　名：*eLife*,15: RP112170 (2026)
公表日：2026 年 11 月 2 日
URL：https://doi.org/10.7554/eLife.112170

用語解説

1．生体膜：リン脂質が疎水的な部分を内側に向けて並んだ二重層からなり、表面は親水性、内部は疎水性となっている。膜を構成するリン脂質やタンパク質は膜内を二次元的に移動できるが、膜を横断する物質の移動は厳密に制限されている。

2．シグナル配列：分泌タンパク質の N 末端に存在する、通常 20～30 個程度のアミノ酸からなる配列。一般に、N 末端側には正電荷をもつアミノ酸が存在し、それに続いて疎水性の高い領域がある。タンパク質を膜透過経路へ導く目印として働き、通常、膜透過の過程で切断される。TAT シグナル配列では、N 末端側に 2 つのアルギニン残基が連続する「RR」という特徴的な配列が存在する。

3．トランスロコン：生体膜に存在するタンパク質の膜透過装置。複数のタンパク質から構成

され、分泌タンパク質が膜を通過するための通り道を形成する。膜タンパク質の膜挿入に関与するものもある。

４．リポソーム：リン脂質二重層からなる人工的な膜小胞。膜タンパク質を組み込むことで生体膜の機能を再現することができ、膜の性質や膜タンパク質の機能解析に広く用いられている。

５．触媒：化学反応を促進する物質。反応の途中では一時的に変化することがあるが、反応の前後では元の状態に戻り、繰り返し作用することができる。

６．補酵素：酵素の働きを助ける小さな有機分子。酵素を化学反応を進める「道具」に例えると、補酵素はその道具が働くために必要な「補助役」に相当する。

７．プロトン駆動力：生体膜の両側に生じる水素イオン（プロトン）の濃度差と電位差によって生み出されるエネルギー。物質の輸送や ATP 合成など、さまざまな生命活動の駆動力として利用される。

８．完全再構成：生命活動に必要な因子を個別に精製し、それらを組み合わせることで、試験管内でその生命活動を再現すること。必要な因子を明らかにするとともに、それぞれの役割や作用する仕組みを詳細に解析することができる。

参考文献

Fujikawa K, Han Y, Osawa T, Mori S, Nomura K, Muramoto M, Nishiyama K, Shimamoto K (2023) Structural Requirements of a Glycolipid MPIase for Membrane Protein Integration. *Chem Eur J* 29: e202300437

Moser M, Nagamori S, Huber M, Tokuda H, Nishiyama K (2013) Glycolipozyme MPIase is essential for topology inversion of SecG during preprotein translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 9734-9739

Nishiyama K, Maeda M, Yanagisawa K, Nagase R, Komura H, Iwashita T, Yamagaki T, Kusumoto S, Tokuda H, Shimamoto K (2012) MPIase is a glycolipozyme essential for membrane protein integration. *Nat Commun* 3: 1260

Sawasato K, Sato R, Nishikawa H, Iimura N, Kamemoto Y, Fujikawa K, Yamaguchi T, Kuruma Y, Tamura Y, Endo T, Ueda T, Shimamoto K, Nishiyama K (2019) CdsA is involved in biosynthesis of glycolipid MPIase essential for membrane protein integration *in vivo*. *Sci Rep* 9: 1372

【本件に関するお問い合わせ】
岩手大学農学部 生命科学科 分子生命医科学コース
教授　西山　賢一
電　話：019-621-6471（研究室）
090-5765-8830（携帯）