岩手大学
IWATE UNIVERSITY

令和 8 年 11 月 17 日

報道機関各位

国立大学法人　岩手大学

ミトコンドリアの酵素が炎症関連タンパク質 MAVS を切断
―脳の炎症を調節する新たな仕組みの可能性―

概要

岩手大学の尾﨑拓准教授の研究チームは、ミトコンドリアに関連するカルシウム依存性タンパク質分解酵素「カルパイン-1」が、炎症・免疫シグナルに関わるタンパク質 MAVS（ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質）を切断することを明らかにしました。

脳梗塞などで脳への血流が一時的に途絶え、その後に血流が再開すると、脳組織では虚血・再灌流（ischemia/reperfusion：I/R）障害が生じることがあります。血流の再開に伴う炎症反応は、組織障害に関与する要因の一つと考えられています。

本研究では、マウスの脳虚血・再灌流障害モデルを用いて解析を行い、野生型マウスでは MAVS の切断産物が検出される一方、カルパイン-1 欠損マウスではその切断産物が検出されないことを確認しました。また、カルパイン-1 欠損マウスでは、炎症反応に関わるカスパーゼ-1 の成熟型が増加していました。これらの結果は、カルパイン-1 による MAVS 切断が、脳虚血・再灌流障害時の炎症反応を抑える可能性を示しています。ただし、MAVS 切断が炎症反応や脳組織の損傷に及ぼす因果的な影響については、今後さらに検証する必要があります。

本研究成果は、ミトコンドリア研究分野の国際学術誌「Mitochondrion」に掲載されました（オンライン公開：2026 年 10 月 25 日）。

【ポイント】

・ミトコンドリア外膜に存在する炎症・免疫シグナル関連タンパク質 MAVS が、カルパイン-1 によって切断されることを明らかにしました。

・マウス脳虚血・再灌流障害モデルにおいて、カルパイン-1 に依存した MAVS 切断を確認しました。

・カルパイン-1 欠損マウスでは MAVS 切断産物が検出されず、成熟型カスパーゼ-1 が増加していました。
・ミトコンドリアに関連するタンパク質分解が、脳虚血・再灌流障害時の炎症制御に関与する可能性を示しました。

研究の背景

脳への血流が一時的に途絶えると、酸素や栄養素の供給が不足し、脳組織に障害が生じます。その後、治療などによって血流が再開しても、再灌流に伴う反応が組織にさらなる負担を与える場合があります。このような病態は「虚血・再灌流障害」と呼ばれ、炎症反応もその進行に関わる要因の一つです。

細胞内では、カルパインと呼ばれるカルシウム依存性のタンパク質分解酵素が、標的タンパク質を限定的に切断することで、その働きを調節します。研究グループは、ミトコンドリアに関連するカルパイン-1 に着目し、脳虚血・再灌流障害においてどのようなタンパク質を切断するのかを調べました。

研究成果【一般向け】

脳への血流が一時的に途絶え、その後に血流が再開すると、脳の細胞には大きな負担がかかります。このような状態は「虚血・再灌流障害」と呼ばれ、炎症による細胞の損傷が生じることがあります。炎症は体を守るために必要な反応ですが、過剰に続くと組織の損傷を悪化させる可能性があります。

細胞の中には、タンパク質を切断して働きを調節するカルパインと呼ばれる酵素タンパク質があります。本研究では、細胞のエネルギー産生を担うミトコンドリアに関係するカルパイン-1 に注目しました。研究チームは、計算ソフトを用いてカルパイン-1 が切断する可能性のあるタンパク質を予測し、実験によって候補を確認しました。その結果、ウイルスなどに対する免疫シグナルに関わる Mitochondrial Antiviral Signaling Protein (MAVS)というタンパク質が、カルパイン-1 によって切断されることを示しました。さらに、マウスの脳で虚血・再灌流障害を起こすと MAVS の切断が起こることが明らかになりました。一方、カルパイン-1 を欠損したマウスでは、障害後の MAVS 切断が認められませんでした。さらに、カルパイン-1 が欠損すると、炎症反応が生じる目安であるカスパーゼ-1 の成熟化が増加しました。この結果は、カルパイン-1 による MAVS の切断が、脳の炎症反応を抑える方向に働く可能性を示しています。

今回の成果は、脳の虚血・再灌流障害において、ミトコンドリアに関連するタンパク質分解が炎症の調節に関わる可能性を示したものです。ただし、MAVS 切断が炎症や脳組織の損傷に与える影響の全容については、今後さらに検証する必要があります。



（図）脳の炎症を調節するミトコンドリアでの新たな仕組みの可能性

研究成果【専門家向け】

本研究では、カルパインの基質タンパク質切断予測ツールである GPS-CCD を用いてミトコンドリアタンパク質群からカルパイン-1 基質候補を抽出し、カルシウム処理下の生化学的スクリーニングを実施しました。候補タンパク質のうち MAVS の切断産物が検出され、カルパイン阻害剤 calpeptin およびミトコンドリアカルパイン-1 特異的阻害ペプチド Tat-μCL による抑制効果が確認されました。さらに、CAPN1 ノックアウトマウス由来試料を用いた解析では MAVS の切断が抑制されたことから、カルパイン-1 が MAVS 切断に寄与することを示しました。

マウス脳の虚血・再灌流障害モデルでは、ミトコンドリア画分のカルパイン活性が上昇し、野生型マウスで MAVS 切断産物が検出されましたが、カルパイン-1 ノックアウトマウスでは切断産物が検出されませんでした。また、カルパイン-1 ノックアウトマウスでは成熟型カスパーゼ-1 の増加が認められました。以上の結果から、カルパイン-1 による MAVS 切断が、虚血・再灌流障害時の脳内炎症を抑制する可能性が示唆されます。

なお、本研究では MAVS 切断の生理的意義を直接確定するには至っておらず、切断部位の実験的検証や、MAVS 切断と炎症・組織障害との因果関係の解明が今後の課題となっています。

【今後の展開】

・MAVS 切断が脳内の炎症反応や組織障害に及ぼす影響の検証
・カルパイン-1 による MAVS 切断部位と分子機構の詳細な解析
・虚血・再灌流障害におけるミトコンドリア・カルパイン系の生理的役割の解明

【掲載論文】

題　目：Mitochondrial calpain-1 cleaves MAVS and controls inflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury
著　者：Yusaku Chukai, Nanami Furukawa, Koya Aketa, On Kosegawa, Taku Ozaki*
*責任著者：岩手大学農学部生命科学科　准教授　尾﨑　拓
所　属：　岩手大学農学部生命科学科　細胞生化学研究室
掲載誌：　Mitochondrion
公開日：　2026 年 10 月 25 日（オンライン公開）
リンク：　https://doi.org/10.1016/j.mito.2026.102228

【用語解説】

・ミトコンドリア：細胞内に存在する小器官であり、酸素を利用して細胞内の主要なエネルギー産生を担う。細胞の生存に必須の役割を果たしている。
・カルパイン-1：カルシウムにより活性化され、標的タンパク質を切断する酵素。
・MAVS：Mitochondrial Antiviral Signaling Protein (MAVS)。ミトコンドリア外膜に存在するタンパク質。主にウイルス由来 RNA を認識する経路からのシグナル伝達に関わり、炎症・免疫応答に関連する。
・虚血・再灌流障害：血流が途絶えた後に再び血流が戻ることで生じる組織障害。
・カスパーゼ-1 ：炎症反応に関わるタンパク質を活性化する酵素。成熟化は炎症反応の活性化の指標の一つとして用いられる。

【本件に関するお問い合わせ】
岩手大学　農学部　生命科学科　細胞生化学研究室
准教授　尾﨑　拓（おざき　たく）
電　話：019-621-6349
メール：tozaki@iwate-u.ac.jp