



— 嚢胞性線維症の新治療に道 —

関西学院大学
KWANSEI GAKUIN UNIVERSITY

嚢胞性線維症ナンセンス変異の治療効果を制限する仕組みを解明

報道各位

関西学院広報部

関西学院大学（兵庫県西宮市、学長：森康俊）生命環境学部の沖米田司教授らの研究グループは、現在治療薬が存在しないCFTR ナンセンス変異を有する嚢胞性線維症*1（ナンセンス型嚢胞性線維症）の新たな治療戦略を開発しました。

嚢胞性線維症のナンセンス変異*2 ではCFTR*3 タンパク質の産生が途中で中止されます。翻訳リードスルー誘導薬（TRID）*4 によってCFTR タンパク質の産生を回復させても、細胞内のタンパク質品質管理機構により分解されるため治療効果が失われます。本研究では、ユビキチンリガーゼ*5 RFFL がTRIDにより回復したCFTR タンパク質を分解する主要因であることを明らかにし、RFFLを抑制することでCFTR タンパク質の機能回復が大きく向上することを示しました。

本研究成果は、Springer Nature 社が刊行する生命科学分野の国際学術誌「Cellular and Molecular Life Sciences」に2026年2月21日付で掲載されました。

ポイント

- ・ナンセンス型嚢胞性線維症に対する治療法（リードスルー誘導薬（TRID））の効果を抑制する分子メカニズムを解明しました。
- ・ユビキチンリガーゼ RFFL が、TRIDによって回復したCFTR タンパク質を分解する主要因であることを明らかにしました。
- ・RFFLを抑制すると、TRIDによって回復したCFTR タンパク質の細胞膜での安定性と機能が大きく改善することを示し、RFFLを抑制することが新たな治療戦略となる可能性を示しました。

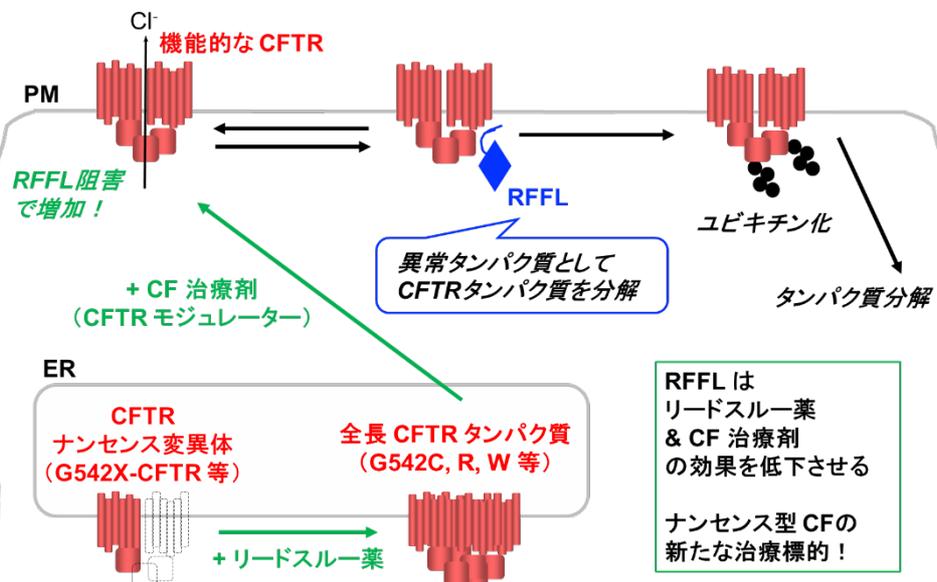
研究の背景と経緯

嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis : CF）は、CFTR という細胞膜に存在する塩化物イオンチャネルタンパク質の遺伝子変異によって発症する遺伝性疾患で、主に肺や消化器に重い障害を引き起こします。CFTR 遺伝子には多数の変異が知られており、現在では変異の種類に応じた治療法の開発が進められています。近年、CFTR モジュレーター*6 と呼ばれる薬剤が開発され、最も多い変異である F508del などの変異に対して高い治療効果を示しています。例えば、elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor（Trikafta®/Kaftrio®）は世界的に広く使用されるモジュレーターとなっています。しかし、CF 患者全体の約10%を占めるCFTR ナンセンス変異に対しては、有効な治療法がまだ確立されていません。代表的なナンセンス変異である G542X ではCFTR タンパク質がほとんど作られないため、現在のモジュレーター薬は効果を示しません。この問題を解決する方法として、TRID が研究されています。TRID は、翻訳の途中で止まってしまうタンパク質合成を再開させ、完全な長さのCFTR タンパク質の産生を促す薬剤ですが、TRID 単独では治療効果が十分ではないことが知られていました。研究グループは、その要因として「TRIDによって作られた完全な長

さの CFTR タンパク質が細胞内で分解されている」という仮説を立て、その分子機構の解明を試みました。

研究成果

本研究では、CFTR ナンセンス変異体が発現する培養細胞を用いて、TRID によって回復した完全な長さの CFTR タンパク質が、細胞内のタンパク質品質管理機構によって分解されている可能性を調べました。解析の結果、CFTR タンパク質の分解に関与するユビキチンリガーゼとして、RNF5、RNF185、RFFL の3つの酵素を同定しました。特に RFFL は、形質膜品質管理機構により、細胞膜に到達した異常な CFTR タンパク質を認識して分解するという重要な役割を果たしていることが分かりました。さらに、RFFL の発現を抑制すると CFTR タンパク質のユビキチン化が減少し、細胞膜での CFTR の安定性が増加することにより、CFTR チャネル活性が大きく回復することが明らかになりました。特に、TRID と CFTR モジュレーター (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) の併用治療と組み合わせると、CFTR 機能の回復が著しく増強されました。また、この効果は G542X 変異だけでなく W1282X、R553X、R1162X など、複数の CFTR ナンセンス変異でも確認されました。これらの結果は、TRID によって作られた完全な長さの CFTR タンパク質が完全に正常ではなく、形質膜品質管理機構において、RFFL の分解対象であることを示しています。



図：ナンセンス型囊胞性線維症における RFFL の働き。RFFL はリードスルー薬と CFTR モジュレーターにより細胞膜上に発現した CFTR の細胞内分解を促進することで、これらの薬効を抑制する。RFFL の機能を抑制すると、CFTR の分解が抑制され、リードスルー薬と CFTR モジュレーターの薬効が改善する。

今後の展開

本研究は、ナンセンス型囊胞性線維症に対する治療薬の効果が抑制されてしまう現象に、RFFL による品質管理機構が関与していることを分子レベルで明らかにしました。RFFL を標的とした薬剤の開発により、TRID と臨床で用いられている CFTR モジュレーターを組み合わせた治療の効果をさらに高めることができる可能性があります。今後は、RFFL を阻害する化合物や分子標的薬 (核酸医薬など) の開発を進めることで、現在有効な治療法が存在しないナンセンス型囊胞性線維症患者に対する新しい治療戦略の確立が期待されます。

研究助成

本研究は科学研究費助成事業 (21H00294, 23K23840, 25K02231)、公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成金などの支援を受け実施されました。

用語解説

*¹ 嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis) : CFTR 遺伝子の変異によって発症する遺伝性疾患。粘液の異常な蓄積により、肺や消化器の機能障害を引き起こす。

*² ナンセンス変異 : 遺伝子配列の途中で翻訳停止シグナルが生じ、完全なタンパク質が作られなくなる変異。

*³ CFTR : 細胞膜に存在する塩化物イオンチャネル。体液の分泌や粘液の性状を調節する重要なタンパク質。

*⁴ 翻訳リードスルー誘導薬 (TRID) : ナンセンス変異による翻訳停止を回避し、完全なタンパク質の産生を促す薬剤。

*⁵ ユビキチンリガーゼ : 不要なタンパク質にユビキチンという分子を付加し、分解へ導く酵素。

*⁶ CFTR モジュレーター : CFTR タンパク質の機能や折りたたみを改善する薬剤群。Trikafta[®]などが代表例。

論文情報

タイトル : RFFL-mediated protein quality control limits functional rescue of TRID-CFTR modulator combination therapy for cystic fibrosis nonsense mutations

(RFFL を介したタンパク質品質管理は、嚢胞性線維症のナンセンス変異に対する TRID-CFTR モジュレーター併用療法の機能的回復を制限する)

著者 : Hazuki Tateishi, Yukako Doi, Yuka Kamada, Tsukasa Okiyoneda*

*責任著者

掲載誌 : Cellular and Molecular Life Sciences

DOI : 10.1007/s00018-026-06114-3

URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-026-06114-3>

本件に関するお問い合わせ先 : 学校法人関西学院 広報部企画広報課 (担当 : 中谷、和田)

兵庫県西宮市上ヶ原一番町 1-155 〒662-8501 TEL. 0798-54-6873 Fax. 050-3535-4985