MITO RISING Educational Series

EPISODE 04 / 12 | PRIMARY HALLMARKS OF AGING

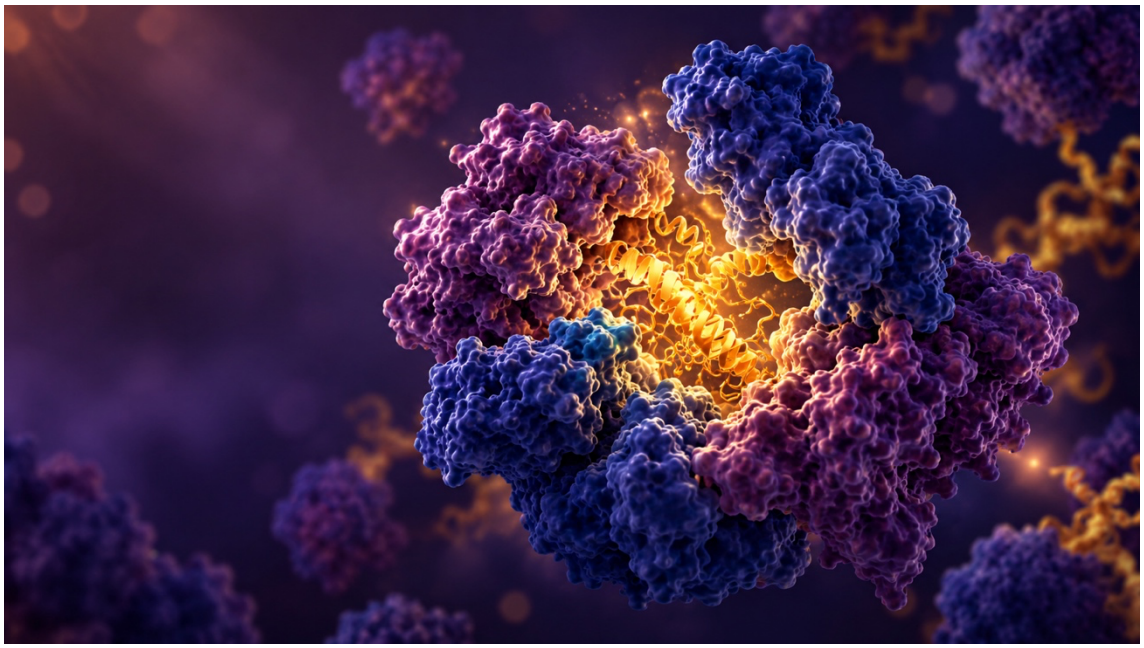
タンパク質恒常性の喪失とは何か？

― なぜ細胞は、傷ついたタンパク質を修復・除去できなくなるのか？ ―

Loss of Proteostasis: Protein Quality Control, Cellular Stress, and Recovery Failure

2026 年 11 月 8 日 | Scientific Review & MITO RISING Perspective

武本重毅（Shigeki Takemoto, MD, PhD）
聚楽内科クリニック／MitoQure



はじめに | 生命を動かしているのはタンパク質である

私たちの身体を構成する細胞には、膨大な種類のタンパク質が存在しています。

酵素、受容体、抗体、筋肉を収縮させる分子、物質を輸送する分子、そしてミトコンドリアでエネルギーを生み出す分子も、その多くがタンパク質です。

DNA が生命の設計情報を保持しているとすれば、タンパク質はその情報に基づいて実際の仕事を行う分子といえるでしょう。

しかし、タンパク質には重要な特徴があります。

正しい形を保たなければ、正常に働くことができないということです。

タンパク質はアミノ酸がつながった鎖として合成され、その後、特有の三次元構造へ折りたたまれます。この過程を Protein Folding（タンパク質フォールディング）と呼びます。

ところが、熱、酸化ストレス、代謝異常、遺伝子変異などによって構造が変化すると、正常な働きを失ったり、ほかのタンパク質と凝集したりすることがあります。

こうした異常なタンパク質を修復・除去するために、細胞には高度な品質管理システムが存在します。

それが、**Proteostasis（プロテオスタシス：タンパク質恒常性）** です。

今回の Episode 04 では、タンパク質の合成、折りたたみ、修復、分解の仕組みと、それらが加齢によって機能しなくなる理由を考えます。

さらに、2025〜2026 年の研究成果を踏まえ、タンパク質恒常性の喪失がミトコンドリア障害、慢性炎症、細胞老化、組織の回復不全とどのように結びつくのかを解説します。

1. Proteostasis とは何か？

Proteostasis とは、細胞内でタンパク質を適切な量、構造、場所、機能状態に維持するための総合的な仕組みです。

タンパク質の品質管理には、主として次の五つの過程が関わります。



細胞内タンパク質恒常性の模式図。実際には各過程が同時並行で進み、細胞内輸送や局在制御も関与します。

若い細胞では、これらの機構が協調して働き、異常なタンパク質の蓄積を抑えています。

しかし、加齢に伴って複数の過程が変化すると、異常なタンパク質の産生量が品質管理能力を上回る場合があります。

これが Loss of Proteostasis、タンパク質恒常性の喪失です。

2. なぜタンパク質は傷つくのか？

以前の資料では、熱ストレス、酸化ストレス、浸透圧ストレス、大気汚染などがタンパク質構造の異常に関与することが説明されていました。

こうした外部環境の影響に加えて、細胞内で日常的に起きる代謝反応やタンパク質合成エラーも関係します。

原因	タンパク質への影響
酸化ストレス	アミノ酸残基の酸化、架橋、機能低下

糖化反応	AGE 形成、タンパク質の構造・機能変化
熱ストレス	変性・アンフォールディング
遺伝子変異	アミノ酸配列の異常
翻訳エラー	誤ったアミノ酸の取り込み、不完全な合成
小胞体ストレス	タンパク質の折りたたみ・成熟障害
加齢に伴う分解能力の変化	異常タンパク質の残存・蓄積

ここで重要なのは、タンパク質の損傷が必ずしも不可逆的ではないことです。

一部は修復酵素によって化学的な異常を修復でき、構造の乱れはシャペロンによって再折りたたみできる場合があります。

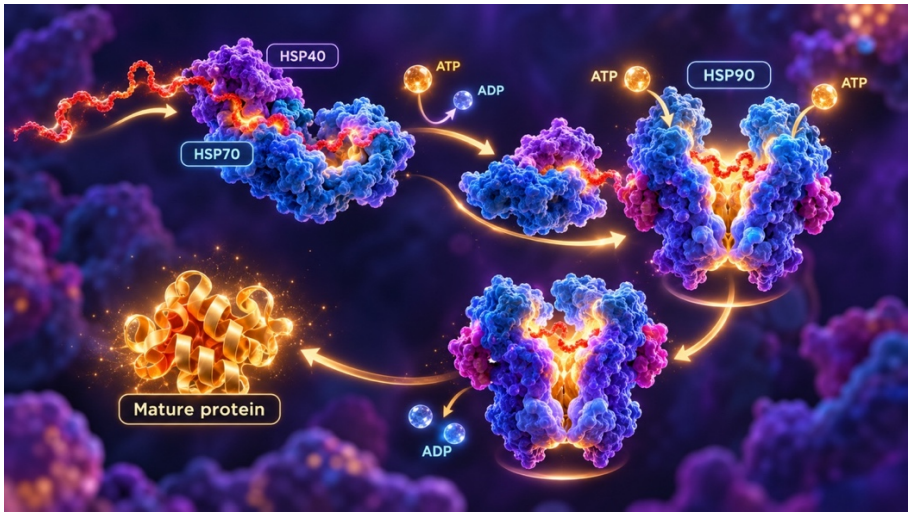
しかし、強く酸化されたり、凝集が進行したりしたタンパク質は、分解・除去が必要になることがあります。

生命は、**修復できるものは修復し、修復できないものは除去して更新する**という二つの方法を組み合わせているのです。

3. シャペロンとは何か？ | タンパク質の形を守る分子

シャペロン（Molecular Chaperones）は、タンパク質の正しい折りたたみを助け、異常な凝集を抑える分子です。

代表的なものに、Heat Shock Proteins（HSPs：熱ショックタンパク質）があります。



主要なシャペロンには、次のようなものがあります。

分子	主な役割
HSP70 / HSC70	新しく合成されたタンパク質や変性タンパク質の折りたたみを補助
HSP90	多様なシグナル伝達タンパク質の成熟・安定化
HSP60	主としてミトコンドリア内のタンパク質折りたたみを補助
Small HSPs	異常タンパク質の凝集を抑制
HSP40（DNAJ 群）	HSP70 系の基質認識・機能調節を補助

以前の資料では、低分子量熱ショックタンパク質（small HSPs）が、熱や酸化ストレスに伴う凝集を防ぐことが強調されていました。

これらは、細胞がストレスに対応するうえで重要な機構です。

なぜ加齢するとシャペロン機能が低下するのか？

シャペロン系そのものもタンパク質によって構成されています。

そのため、長期間のストレスや代謝異常の影響を受けます。

また、Heat Shock Factor 1（HSF1）などによるストレス応答の調節も加齢によって変化する場合があります。

2026 年 6 月に発表された高橋亮也氏の総説 *Aging and Proteostasis* は、この問題を明確に取り上げています。

異常タンパク質を修復・除去するためのタンパク質自身も、加齢によって変化する。

つまり、細胞の品質管理能力が低下すると、その品質管理装置そのものの機能も損なわれ、悪循環が生じ得ます。

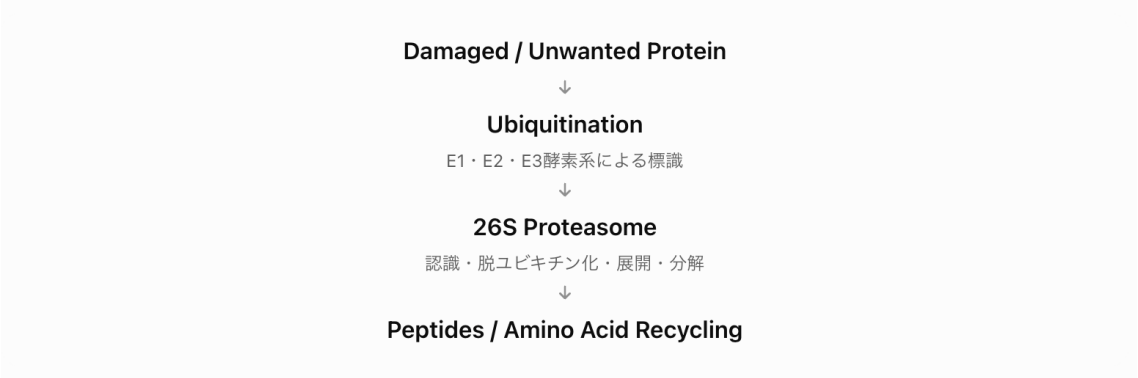
4. ユビキチン・プロテアソーム系｜異常タンパク質を選択的に分解する

細胞には、不要になったタンパク質や異常タンパク質を分解する仕組みがあります。

その代表が Ubiquitin–Proteasome System（UPS）です。

ユビキチンは小さなタンパク質で、分解対象となるタンパク質に付加されます。

一定の種類のユビキチン鎖が付加されたタンパク質は、26S プロテアソームによって認識され、ATP を利用して内部へ送り込まれ、分解されます。



ただし、すべてのユビキチン化が分解を意味するわけではありません。ユビキチン鎖の種類によって、細胞内シグナルや輸送など、異なる役割もあります。

加齢に伴う UPS の異常は、異常タンパク質の蓄積を促す原因の一つとして研究されています。

また、プロテアソームで処理しにくい大きなタンパク質凝集体や細胞小器官などには、オートファジー系が重要になります。

5. オートファジー｜細胞内の不要なものを分解・再利用する

以前は、オートファジーの三つの形式が紹介されていました。

これは現在も基本となる分類です。

Macroautophagy（マクロオートファジー）

細胞質成分や損傷した細胞小器官を隔離膜で包み、オートファゴソームを形成してリソソームへ運び、分解します。

Microautophagy（ミクロオートファジー）

リソソームまたは後期エンドソームなどの膜変形を介して、細胞質成分を直接取り込み、分解します。

Chaperone-Mediated Autophagy（CMA）

HSC70 が特定の配列モチーフを持つタンパク質を認識し、リソソーム膜の LAMP2A を介して内部へ送り、分解します。

2023 年の *Cell* 総説では、マクロオートファジー障害が独立した Hallmark として追加されました。

これは、タンパク質恒常性の喪失とオートファジー障害が密接に関係しながらも、完全には同じ現象ではないことを示しています。

Episode 04 は Proteostasis 全体を扱い、Episode 05 ではマクロオートファジーの機構をさらに詳しく扱います。

2026 年の重要な研究 | CMA は異常タンパク質を片づけるだけではない

2026 年 10 月 5 日、Kaushik と Cuervo は *Nature Reviews Molecular Cell Biology* に新しい総説を発表しました。

Chaperone-mediated autophagy in physiological homeostasis, disease and ageing

この総説では、CMA が損傷タンパク質の除去だけではなく、正常に機能しているタンパク質の分解を通じて、その働きを適切な時点で終了させる役割も担うことが強調されています。

これは重要な知見です。

タンパク質恒常性とは、異常なものを除去することだけではありません。

正常なタンパク質であっても、必要な時期が終われば、その働きを止めて更新する必要があるのです。

6. 小胞体ストレスと UPR｜折りたたみ能力を超えたとき何が起こるのか？

小胞体（Endoplasmic Reticulum：ER）は、分泌タンパク質や膜タンパク質の合成・折りたたみ・成熟を担う重要な細胞小器官です。

折りたたみが不十分なタンパク質が小胞体内に蓄積すると、Unfolded Protein Response（UPR：小胞体ストレス応答）が活性化されます。

主なセンサーは IRE1、PERK、ATF6 です。

経路	主な働き
IRE1−XBP1	シャペロンやタンパク質品質管理に関わる遺伝子発現の調節
PERK−eIF2α−ATF4	翻訳量の調節とストレス応答遺伝子の誘導
ATF6	シャペロンや ER 関連分解経路の誘導

これらの仕組みは、細胞を守るために働きます。

例えばタンパク質合成を一時的に抑えれば、小胞体に流れ込む新しいタンパク質が減り、品質管理に余裕が生まれます。

一方、修復できないほど強い小胞体ストレスが長く続くと、炎症や細胞死に関わる経路が活性化される場合があります。

したがって UPR は、単純に悪い反応ではありません。

UPR を起動できないことも、過剰に持続させることも、細胞にとって問題になり得るのです。

これは、Recovery Capacity Theory で重視している「ストレス応答を適切に開始し、調節し、終息させる能力」と直接関係します。

7. 2025〜2026 年の新しい知見｜タンパク質の品質管理は、合成の途中から始まっている

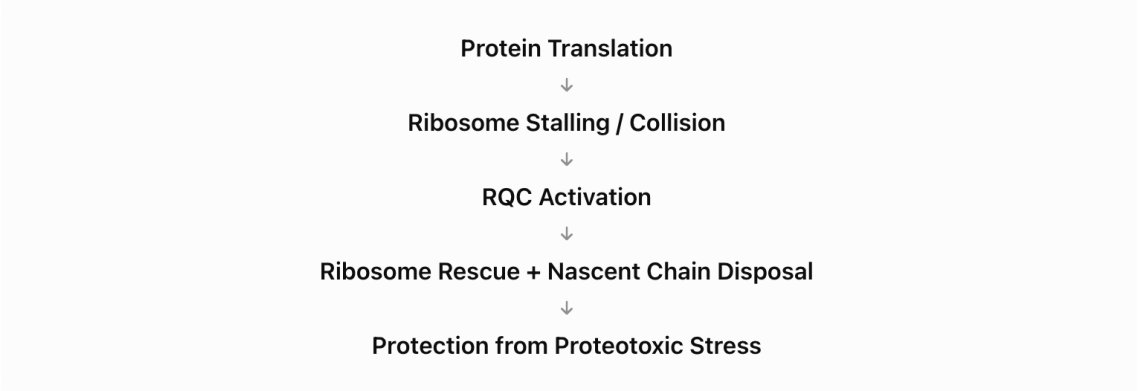
以前は、主として「できあがった異常タンパク質をどう除去するか」が説明されていました。

しかし、最近の研究では、**タンパク質がつくられている最中の品質管理**も注目されています。

① リボソーム衝突と Ribosome-Associated Quality Control

Nature Structural & Molecular Biology | 2026 年 3 月 17 日

Inada による総説 *Ribosome-associated quality control and related mechanisms* では、翻訳が途中で停止したリボソームや、後続リボソームとの衝突を検知し、異常な新生ポリペプチド鎖を処理する RQC（Ribosome-associated Quality Control）機構が整理されています。



ここでのポイントは、細胞が異常タンパク質の完成を待ってから処理するのではなく、合成途中の異常を検知していることです。

これは、タンパク質恒常性を「完成品の管理」から「生産過程全体の管理」へと理解を広げる研究です。

② 翻訳そのものがストレス応答の一部となる

2025 年 10 月の *Nature Cell Biology* 総説では、タンパク質恒常性喪失、酸化損傷、栄養感知異常がタンパク質合成をどのように変化させるかが整理されています。

タンパク質合成の低下は、必ずしも細胞機能の低下だけを意味しません。

一時的に翻訳を抑えることが、ストレス負荷を減らす適応反応になる場合があります。

しかし、必要なタンパク質を十分につくれない状態が続けば、細胞の維持・修復にも悪影響が生じます。

③ 神経細胞のタンパク質は、ほかの細胞へ移送されて処理される

Nature | 2026 年 2 月 26 日号

2026 年の *Nature* 論文では、老化脳における神経細胞タンパク質の分解速度の低下、タンパク質凝集の増加、ニューロンからミクログリアへのタンパク質移送が報告されました。

これは、神経細胞のタンパク質恒常性が細胞内だけで完結せず、周囲のグリア細胞との連携にも依存することを示唆しています。

この発見は、MITO RISING の視点からも重要です。

細胞の回復能力は、その細胞が単独で持つ修復機能だけでなく、周囲の細胞がどこまで支援できるかによっても左右されるからです。

④ Proteostasis Resilience という新しい考え方

2026 年の *Signal Transduction and Targeted Therapy* 総説は、Proteostasis Resilience という概念を用いています。

これは、細胞や組織がストレスを受けても、タンパク質の安定性と機能を維持する能力を指します。

その対象にはシャペロン、プロテアソーム、オートファジー、小胞体ストレス応答、細胞小器官ごとの品質管理が含まれます。

この総説は、タンパク質恒常性を個別の分解経路ではなく、相互接続された適応システムとして整理しています。

Proteostasis Resilience は、Recovery Capacity Theory と重要な研究上の接点を持つ概念です。

8. タンパク質恒常性の喪失は、なぜ病気につながるのか？

以前は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病が代表例として挙げられていました。

これらはタンパク質の異常な折りたたみや凝集が病態に関与する疾患ですが、異常タンパク質の種類や細胞への影響は異なります。

疾患	関係する主なタンパク質・異常	重要な問題
アルツハイマー病	アミロイド β、タウ	凝集、神経細胞機能障害、神経炎症
パーキンソン病	α-シヌクレイン	異常凝集、細胞内輸送・品質管理障害
ハンチントン病	変異ハンチンチン	ポリグルタミン伸長、凝集、神経細胞障害
プリオン病	異常型プリオンタンパク質	異常構造の伝播と神経変性
一部の心筋症	デスミンなどの異常タンパク質	タンパク質凝集、細胞構造・収縮機能障害
一部の代謝・肝疾患	ER ストレスや異常タンパク質処理の障害	細胞機能低下、炎症、組織障害

この表に示した疾患のすべてがタンパク質凝集のみで発症するわけではありません。遺伝、免疫、代謝、血管、環境など多くの要因が関係します。

しかし、タンパク質品質管理の異常が複数の臓器疾患に共通して現れることは重要な研究課題です。

9. ミトコンドリアとタンパク質恒常性は、どのようにつながるのか？

ミトコンドリアの正常な働きにも、多数のタンパク質が必要です。

呼吸鎖複合体の構成タンパク質、代謝酵素、膜輸送体、分裂・融合関連タンパク質などです。

これらの多くは核 DNA にコードされ、細胞質で合成されたあと、ミトコンドリアへ輸送されます。

そのため、細胞質のタンパク質品質管理が障害されると、ミトコンドリアへのタンパク質供給や成熟に影響する可能性があります。

一方、ミトコンドリア機能が低下すると ATP や代謝状態が変化し、シャペロンやプロテアソームなどの機能にも影響する場合があります。



ミトコンドリアには、UPRmt（Mitochondrial Unfolded Protein Response）やミトコンドリア内プロテアーゼなど、独自の品質管理機構が存在します。

これらは、ミトコンドリア内の異常タンパク質を処理し、機能を維持する仕組みです。

したがって、ミトコンドリア回復医療を研究する際には、ATP 産生だけでなく、ミトコンドリア内外のタンパク質品質管理を評価することにも意義があります。

10. タンパク質恒常性の喪失は、他の 11 の Hallmarks とどう結びつくのか？

タンパク質恒常性は、ほぼすべての細胞機能を支える仕組みです。

そのため、Proteostasis の障害は多くの老化関連経路に影響します。

関連する Hallmark	タンパク質恒常性との関係
ゲノム不安定性	DNA 修復酵素の機能や品質管理が影響を受ける
テロメア短縮	テロメア維持関連タンパク質の機能変化と関連
エピジェネティック変化	シャペロン・分解系・転写調節因子の発現が変化
マクロオートファジー障害	異常タンパク質や凝集体の除去が低下
栄養感知の制御不全	mTOR・AMPK などがタンパク質合成と分解を調節
ミトコンドリア機能不全	ミトコンドリア内外の品質管理障害と代謝異常
細胞老化	プロテオトキシックストレスが細胞老化へ関与
幹細胞枯渇	幹細胞のタンパク質品質管理能力が変化
細胞間コミュニケーション変化	異常タンパク質や EV などを介した細胞間相互作用
慢性炎症	異常タンパク質や小器官ストレスによる炎症経路の刺激
腸内細菌叢の異常	微生物代謝物・炎症・代謝を介した間接的相互作用

特に重要なのは、タンパク質恒常性とマクロオートファジーを区別することです。

2023 年の 12 Hallmarks では、両者が独立した特徴として分類されています。

Proteostasis はタンパク質の合成から分解までを含む広い概念です。一方、マクロオートファジーは、その一部を担い、タンパク質以外の細胞小器官も処理する仕組みです。

両者は重なり合っていますが、同義ではありません。

11. タンパク質恒常性は、どのように測定するのか？

以前の資料では、蛍光タンパク質を利用したバイオセンサーや、レンチウイルスベクターを用いたオートファジー評価が紹介されていました。

こうした手法に加えて、現在はプロテオミクス、ライブセルイメージング、分解速度の測定など、さまざまな方法が利用されています。

評価対象	主な研究手法
タンパク質凝集	凝集体染色、免疫蛍光、分画解析
シャペロン応答	HSP70・HSP90・HSF1 などの発現・活性評価
プロテアソーム機能	プロテアソームの酵素活性、基質分解アッセイ
オートファジー	LC3、p62、オートファジーフラックス測定
小胞体ストレス	XBP1 スプライシング、ATF4、CHOP など
タンパク質代謝回転	安定同位体標識、パルスチェイス解析
全体的なタンパク質品質	質量分析、プロテオミクス、凝集プロテオーム解析

特にオートファジーでは、LC3-II や p62 の量を一度測定するだけでは、活性が増加しているのか、分解が滞っているのかを判断できません。

そのため、リソソーム阻害条件などを組み合わせたフラックス測定が重要です。

12. MITO RISING Perspective | タンパク質恒常性を Recovery Capacity から考える

ここからは、既存研究を踏まえた Recovery Capacity Theory による独自の考察です。

タンパク質は、合成され、働き、傷つき、修復され、不要になれば分解されます。

つまり Proteostasis は、固定された状態を維持する仕組みではなく、**常に更新され続ける動的なシステム**です。

この性質は、Recovery Capacity Theory と重要な接点を持ちます。

Proteostasis Recovery Cycle



ここから、興味深い問いが生まれます。

老化した細胞では、傷ついたタンパク質が多いことが問題なのでしょうか。それとも、傷ついたあとに正常なタンパク質集団へ戻す能力が低下していることが問題なのでしょうか。

実際には両方が関係しますが、両者を区別して測定することで、より深い理解が得られる可能性があります。

Protein Recovery Capacity という研究指標

研究段階では、細胞に標準化された軽度のストレスを与え、異常タンパク質の蓄積と除去の経過を評価することが考えられます。

例えば、ストレス前後のシャペロン活性、凝集タンパク質量、プロテアソーム機能、オートファジーフラックス、細胞生存率を測定します。

重要なのは、ストレス後に異常タンパク質がどれほど増えるかだけでなく、**どのくらいの時間で処理され、細胞機能が回復するか**です。

これを Proteostasis Recovery Capacity の候補指標として検討することができます。

ただし、これは現時点で標準化された臨床検査ではなく、研究上の提案です。

13. タンパク質品質管理を改善することはできるのか？

生活習慣や薬剤が、細胞のタンパク質品質管理に影響することは研究されています。

特に運動、栄養状態、睡眠、代謝調節、ストレス応答経路などとの関係が注目されています。

一方、HSP 誘導剤、プロテアソーム調節、オートファジー調節、分子シャペロン、標的タンパク質分解技術なども研究されています。

ただし、これらの介入の効果は対象疾患によって異なります。

例えば、プロテアソーム阻害薬は一部の血液がん治療に有効ですが、それは正常細胞のタンパク質恒常性を高めるための治療ではありません。

また、オートファジーを一律に増やせば健康になるわけでもありません。細胞種、ストレスの種類、疾患の状態によって、適切な調節が必要です。

タンパク質恒常性の回復は、「分解を増やすこと」ではなく、合成・折りたたみ・修復・分解・更新の全体的な均衡を整えることと考える必要があります。

おわりに｜老化とは、細胞が自分自身を更新できなくなることでもある

Episode 01 では、DNA 損傷とゲノム不安定性を学びました。

Episode 02 では、テロメア短縮と、細胞分裂・がん抑制・組織再生の関係を考えました。

Episode 03 では、DNA 配列を変えずに遺伝子発現を調節するエピジェネティックな仕組みを学びました。

そして Episode 04 では、生命活動を直接担うタンパク質の品質維持と、その破綻を取り上げました。

DNA が正しく保存され、遺伝子が適切に発現しても、そこでつくられたタンパク質が正常に機能しなければ、細胞は健康を維持できません。

さらに、異常なタンパク質を処理する仕組みが失われれば、細胞内に損傷が蓄積し、ほかの老化関連経路にも影響します。

ここに、老化の重要な特徴があります。

生命は、つくられたものをそのまま保持することで生きているのではありません。傷ついたものを修復・除去し、絶えず更新することで生きているのです。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory では、この仕組みを生命の回復能力の一つとして捉えます。

Recovery is not simply repairing what is damaged. It is also knowing what to remove, what to rebuild, and when to renew.

回復とは、傷ついたものを修復することだけではない。

何を取り除き、何をつくり直し、いつ更新するかを適切に調節することでもある。

タンパク質恒常性の喪失を理解することは、細胞修復不全、ミトコンドリア機能不全、慢性炎症、そして老化の進行を理解する重要な一歩となります。

主要参考文献

1. López-Otín C, et al. *The Hallmarks of Aging.* Cell. 2013;153:1194-1217. 論文
2. López-Otín C, et al. *Hallmarks of aging: An expanding universe*. Cell. 2023;186:243-278. 論文
3. Guo J, et al. *Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments*. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7:391. 論文
4. Kaushik S, et al. *Autophagy and the Hallmarks of Aging*. Ageing Research Reviews. 2021;72:101468. 論文

5. Takahashi R. *Aging and Proteostasis*. Yakugaku Zasshi. 2026;146:585–592. 論文
6. Inada T. *Ribosome-associated quality control and related mechanisms*. Nature Structural & Molecular Biology. 2026;33:394–407. 論文
7. Kaushik S, Cuervo AM. *Chaperone-mediated autophagy in physiological homeostasis, disease and ageing*. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2026. 論文
8. Genuth NR, Dillin A. *Translational regulation in stress biology*. Nature Cell Biology. 2025;27:1609–1621. 論文
9. *Emerging perspectives in proteostasis: bridging mechanisms and therapeutics for human diseases*. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2026. 論文

NEXT EPISODE | 05 / 12

マクロオートファジー障害とは何か？

Disabled Macroautophagy: Cellular Recycling, Mitophagy, and the Failure of Renewal

次回は、2023 年に独立した Hallmark として追加されたマクロオートファジー障害を解説します。

特に、オートファゴソーム形成、リソソームとの融合、TFEB、mTOR、AMPK、そしてミトコンドリアを選択的に除去するマイトファジーについて詳しく取り上げます。

なぜ細胞は、不要になったものを片づけ、つくり直す能力を失っていくのか。 この問いを通じて、Recovery Capacity Theory の「除去と再構築」の仕組みをさらに深めます。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure