WPI Research Center
Keio University
Bio2Q Human Biology Microbiome Quantum Research Center
wpi
Keio University Human Biology-Microbiome-Quantum Research Center (Bio2Q)



私たちの細胞は驚くべきタンパク質工場―傷ついたタンパク質を修復する小さなマシンたち

Your Cells Are Amazing Protein Factories: Meet the Tiny Machines That Repair Damaged Proteins

Bio2Q Researchers

Bio2Q（バイオ・ツー・キュー）の研究者

Nadinath Nillegoda

ニレゴダ ナディナス

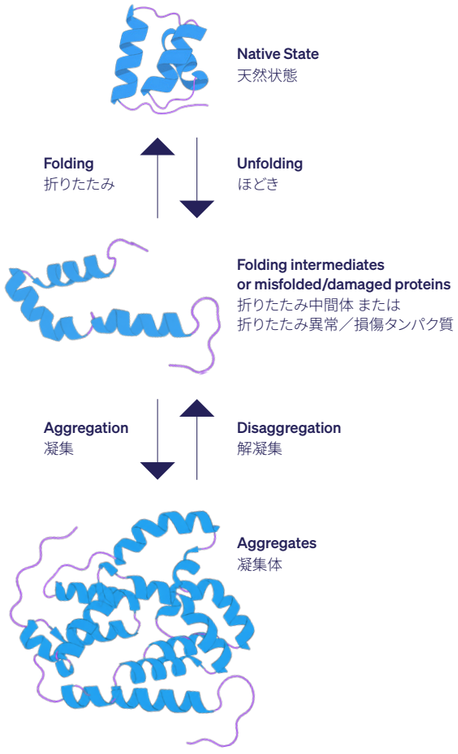
Principal Investigator, Organoid Team, Bio-2 Core
Project Professor, Keio University WPI-Bio2Q

慶應義塾大学 Bio2Q 特任教授
Bio-2コア オルガノイドチーム 主任研究者

DEC. 2026
ISSUE 12

“Cells have molecular machines that make new proteins, help damaged ones recover, and recycle proteins they no longer need.”

「細胞の中にはタンパク質をつくり、その回復を助け、不要になったものを分解・再利用する分子マシンがあります。」



To work, most proteins need to fold correctly into the right shape (the native state). But folding can go wrong and proteins can lose their shape, start sticking together and ending up in an aggregate, a non-functional and potentially toxic protein clump. Chaperones can help some proteins fold again and pull some aggregates apart (protein disaggregation).

正常に機能するためにはほとんどのタンパク質は正しく折りたたまれて適切な立体構造（天然状態）をとらなければならない。しかし、折りたたみがうまくいかなくて本来の立体構造を失うと、互いにくっつき始め、凝集体を形成することがある。分子シャペロンはタンパク質が再び正しく折りたたまれるのを助けたり、凝集体をほぐして分離したりすることができる（解凝集）。

FIG. 1

Could you tell us about your research?

Every time you breathe, eat, smell, see, feel, think, move, grow, or heal, proteins are at work, performing many different jobs. They are molecules made of amino acids, small building blocks linked in chains. Inside our cells, small factories called ribosomes make proteins. I study how cells keep their proteins working properly and in the right amounts. Cells do this by making new proteins, keeping them in good working order, and breaking down those that are damaged or no longer needed. This balance is called protein homeostasis.

Let me explain this a bit more. Most proteins need the right shape to work, much like tiny tools. Their chains twist and fold into these shapes, often with help from other proteins (Fig. 1). But folding can go wrong, and proteins can also lose their shape after they have folded. They may stop working and instead form clumps called protein aggregates, which can harm or kill cells. Protein aggregation is linked to aging and diseases such as Alzheimer’s and Parkinson’s, in which protein clumps can damage nerve cells in the brain. However, just as a factory checks the quality of its products, cells have protein quality control systems. Helper proteins called molecular chaperones form tiny machines that conduct these checks, helping other proteins fold correctly or regain their working shape. Sometimes damaged or misfolded proteins escape these systems and form aggregates. Special chaperone machines can pull some aggregates apart, a process called protein disaggregation, and help the released proteins regain their working shape and function. Cells also break down proteins that are too damaged to recover or no longer needed. Their amino acids can be reused to make new proteins. I study how these protein quality control machines work in different tissues, from the gut to the brain. For example, I explore how harmful substances from gut microbes damage proteins in cells lining the gut, how these machines support recovery and repair, and how they fail with aging or certain diseases.

What does it actually mean for a protein to break?

When a protein “breaks,” it’s often lost the shape it needs to do its job. Think about frying an egg. The clear, runny egg white turns white and firm because heat makes its proteins lose their normal shape and clump. Loss of shape can expose sticky parts normally buried inside proteins, causing clumping or aggregation. These clumps harm cells in many ways. Some damage a cell’s membrane, the thin boundary around it. Others trap proteins the cell needs, stopping those proteins from working. Clumps can also disrupt systems that move molecules between parts of a cell or between cells. If damage becomes too great, the cell can die.

What causes proteins to “break”? Examples from everyday life: Too much heat can damage proteins in our bodies, for example when very hot water burns the skin. Heat is not the only cause. Certain toxic substances, including some forms of arsenic, can interfere with protein folding and make proteins clump. Arsenic occurs naturally in soil and water and can be found in rice, seafood, hijiki seaweed, and some hot-spring (onsen) waters. But finding arsenic does not mean something is harmful. Its effects depend on its chemical form, how much enters the body, and how long exposure lasts. Our cells’ protein repair and recycling systems help them cope with such damage.

How do cells’ repair machines rescue clumped proteins?

One focus of my research is how chaperone machines called protein disaggregases pull protein clumps apart. In animal cells, we discovered a new type of disaggregase machine assembled by a chaperone named Hsp70. This machine is made of several proteins, each with a different job. Some recognize a protein clump and help others attach to it (Fig. 2). Together, they form a working machine. Using energy from the cell, the machine repeatedly grips, pulls, and releases protein chains. These movements can loosen the clump and free trapped proteins. Other chaperones can then help the freed proteins fold into working shapes. If a protein cannot be repaired, the cell can break it down and recycle its building blocks.

Why are you studying the gut?

Our gut is home to communities of microbes (Fig. 3). Many help us digest food and stay healthy, while we provide them with food and a place to live. This partnership is called symbiosis. To live together safely, our gut also needs protection. Its lining is a layer of cells, called epithelial cells, that forms a protective barrier. A coating of mucus helps protect it and provides a home for some microbes. As microbes process nutrients, they produce substances called metabolites. Some help us stay healthy; others can harm the gut lining if their levels become too high.

We study how harmful substances made by gut microbes affect proteins in the cells lining the gut and elsewhere in the body. We want to understand how chaperone machines, including disaggregases, help our gut lining cells protect their proteins and recover from damage. We are also asking whether signals from gut microbes can change how these machines work. Understanding these processes could help explain how we maintain a healthy partnership with our gut microbes. These tiny protein repair machines could give us new clues to why gut diseases develop and how the gut can heal. Protein clumps have been found in gut tissue from some people with inflammatory bowel disease, which causes long-lasting inflammation in the gut. I want to find out whether problems with protein repair machines contribute to these diseases, and whether boosting the repair activity of these machines could help the gut recover faster.

[1]**Organoid:** a small, three-dimensional tissue model grown from cells in the laboratory. It reproduces some features of an organ, such as the gut, rather than being a complete organ.

What methods do you use?

To understand how the gut recovers from protein damage, we study what happens at several levels—from individual proteins to cells and the whole body. We use biochemistry to investigate how protein repair machines work and how they interact with damaged or clumped proteins. Molecular and cell biology help us follow what happens to damaged proteins and understand how cells build and control their repair systems. We collaborate with structural biologists to examine the shapes of these machines and see how their protein parts fit together. We also use machine learning and other computer-based methods (e.g. bioinformatics) that help us find patterns in large amounts of data. For our gut research, we use organoids—small, three-dimensional models of gut tissue grown from cells in the lab. These reproduce some features of the gut lining and help us study how its cells respond to damage and activate the repair machines. Animal studies help us investigate how these processes work in a living body. At Bio2Q, I can work closely with scientists from different fields. We share equipment, techniques, and ideas, and the teamwork helps us understand how these repair systems help cells and tissues recover from damage.

ご研究内容について教えてください。

私たちが息をしたり、食べたり、嗅いだり、見たり、感じたり、動いたり、成長したり、傷を治したりするとき、体の中ではタンパク質がさまざまな仕事をこなしています。タンパク質はアミノ酸という小さなパーツが鎖のようにつながってできた分子で、細胞の中にリボソームという超小型の工場があり、タンパク質をつくっています。

私は細胞がどのようにしてタンパク質を正しく働かせ、適切な量に保っているかについて研究しています。細胞はそうした仕事を新しいタンパク質をつくり、タンパク質が正常に働ける状態を保ち、損傷したタンパク質や不要になったタンパク質を分解することで実現しています(FIG. 1)。このようなバランスを保つ仕組みを「タンパク質恒常性（プロテオスタシス）」と呼びます。もう少し説明しましょう。タンパク質はまるで小さな道具のように、正しい形をしていないと働くことができません。そのためにはねじって正しい形に折りたたまれる必要があり、その過程でしばしば他のタンパク質の助けを借ります。また、タンパク質が損傷を受けると正しく折りたたまれず、凝り固まって、タンパク質凝集体と呼ばれる有害な塊になってしまうことがあります。タンパク質凝集体は老化やアルツハイマー病、パーキンソン病などの疾患と関係しています。

工場が製品の品質を検査するように、細胞にもタンパク質の品質を管理する仕組みが備わっています。この役割を担うのが分子シャペロンと呼ばれるタンパク質群です。分子シャペロンは他のタンパク質が正しく折りたたまれるのを助け、壊れたタンパク質を修復し、凝集するのを防ぐ分子マシンです。また、修復できないほど壊れたタンパク質は細胞によって分解・再利用されます。私はこうしたタンパク質の品質管理を担うマシンが腸から脳までさまざまな組織でどのように働くかを研究しています。

タンパク質が壊れるとは例えばどういうことでしょうか。

卵を考えてみましょう。卵を割ると卵白と卵黄が見えますね。そして、フライパンで焼き始めると、透明だった卵白が固まって白くなります。卵白のタンパク質が熱で構造を失い、凝集体になってしまうからです。

こうした凝集体はさまざまな形で細胞に害を与えます。例えば、細胞膜を傷つけるものもあるし、他のタンパク質を巻き込み、その働きを妨げるものもあります。さらに、細胞内や細胞同士の間で分子を輸送する仕組みを混乱させることもあります。損傷が大きいと、細胞は死んでしまいます。

私たちの研究テーマのひとつはタンパク質解凝集酵素と呼ばれる分子シャペロンのマシンがタンパク質の凝集体をどのようにほぐすのかを解明することです。私たちは動物細胞の中でHsp70というシャペロンを中心に組み立てられる新しいタイプのマシンを発見しました。この分子マシンは通常のタンパク質品質管理システムだけでは対処できなくなったときに細胞内へ派遣されます。タンパク質緊急救助隊のようなものだと考えるとわかりやすいでしょう。

その分子マシンはどのように働くのですか。

マシンにはさまざまな部品があって、ある部品が凝集したタンパク質を認識します(FIG. 2)。そして別のタンパク質が呼び寄せられ、凝集体の上に落ち着きます。家を建てるときにまず基礎をつくるようなものです。その後、別の部品が来てマシンを形成し、凝集体を引っ張ります。凝集体はだんだんゆるみ、閉じ込められたタンパク質を放出できるようになるのです。

なぜ腸について研究しているのですか。

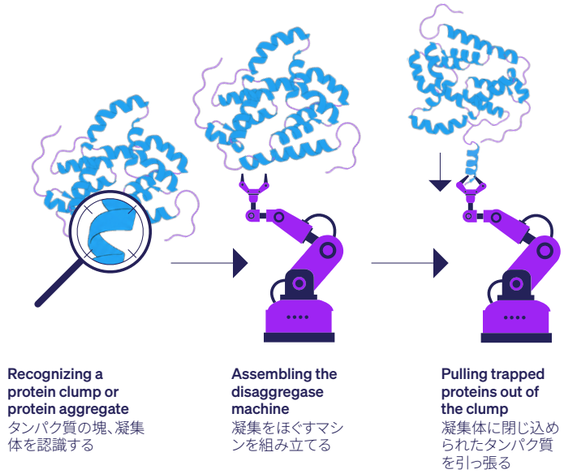
腸の上皮には細胞が並んでおり、その上に粘液の層があり、その中や上に膨大な数の腸内細菌がいます(FIG. 3)。これらの微生物は有用な代謝産物（体内で化学反応によってつくられた物質）もつくりますが、有毒な代謝産物をつくり出すこともあります。私たちは腸内細菌がつくる有害物質が腸の上皮細胞や体内の別の場所にある細胞のタンパク質にどのような影響を与えるのかを研究しています。また、分子シャペロンのマシンがどのようにして腸の上皮細胞のタンパク質を守ったり回復を助けたりしているのか明らかにしたいと考えています。こうしたミクロのタンパク質修復マシンの研究は腸の病気がなぜ発症するのか、あるいは腸がどのように回復するのかを理解するための新たな手掛かりになるかもしれません。例えば、炎症性腸疾患の患者さんの一部では腸の組織からタンパク質の凝集体が見つかっています。

[1]**オルガノイド**　腸などの臓器の特徴を一部再現した、試験管内で培養される三次元組織。

具体的にはどのような方法で研究するのでしょうか。

複雑な問題なので、ひとつの手法だけでは解明できません。生化学や、分子生物学、細胞生物学、構造生物学、さらには機械学習、オルガノイド や動物モデルなど、いろいろな手法を組み合わせています。そうやって得られた情報を一つひとつはめ込んで全体像を描いていきます。

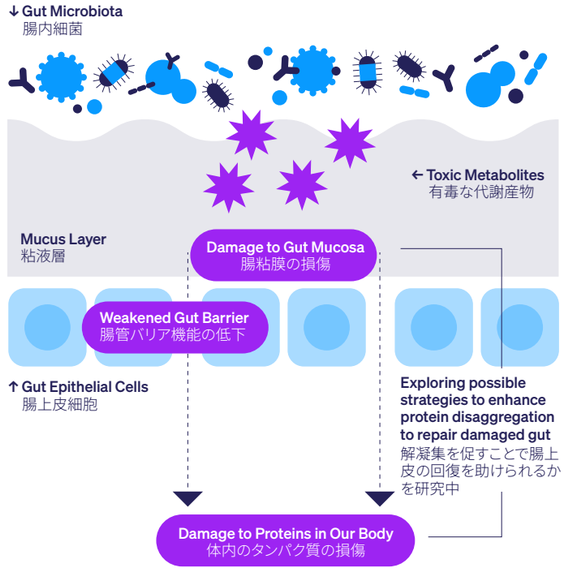
Bio2Qには異なる専門分野の研究者が集まっています。研究者同士の密接な連携があり、最先端の研究基盤や技術が共有され、幅広い専門知識を活用できるため、私の取り組んでいるような複雑な問題の解明にはうってつけの環境だと思っています。



How the Protein Disaggregation Machinery Works (Schematic Illustration)

タンパク質脱凝集装置の働く仕組み（イメージ図）

FIG. 2



Some gut microbes produce potentially harmful metabolites that can damage proteins in gut epithelial cells and weaken the gut barrier—a characteristic feature of inflammatory bowel disease (IBD) and several other intestinal disorders. We are investigating whether enhancing protein disaggregation can help repair damaged proteins and support recovery of the gut lining.

一部の腸内細菌の代謝物は腸上皮細胞のタンパク質を損傷し、腸のバリア機能を弱める可能性がある。腸のバリア機能の低下は炎症性腸疾患（IBD）ほか、さまざまな腸疾患に見られる。タンパク質の解凝集を促進することで、損傷したタンパク質の修復を助け、腸上皮の回復を促せるかについて研究中。

FIG. 3



Do you have a message for our younger readers?

Here's a confession: in my final years of high school, biology bored me. It felt like memorizing facts for exams. I first tried research for a very unscientific reason—I wanted an excuse to get out of class! My school offered independent projects on Sri Lanka's history and wildlife. Soon, I was chasing questions and hoping to discover something no one had noticed before. That curiosity opened doors for me to enter top undergraduate and graduate programs in the US, where inspiring professors helped me test my ideas and follow the evidence. I saw how much we still had to discover about life—and that my own questions could help shape what we learn next. Stay curious and find mentors who encourage you to think. Use AI to explore, but keep thinking for yourself. Be honest and respect others. Research takes patience and hard work. There are no shortcuts, so bring a full tank of passion—plus a spare for the tough days!

これを読んでいる若い方々にメッセージをお願いします。

告白すると、私が初めて研究に取り組んだのは授業を抜け出す口実がほしかったからでした！　私の学校にはスリランカの歴史や野生生物について自分で取り組むプロジェクトがありました。いつのまにか私はさまざまな疑問を追いかけるようになり、その好奇心が私に新たな道を開いてくれました。アメリカの大学に進むことができ、そこで出会った教授たちが私を助けてくれたのです。

皆さんも好奇心を持ち続けてください。そして、自分で考えることを応援してくれる指導者を見つけてください。

"Stay curious and find mentors who encourage you to think. "

「皆さんも好奇心を持ち続けてください。
そして、自分で考えることを応援してくれる指導者を見つけてください。」

Email: nadinath.nillegoda@keio.jp
Web: https://www.nillegodalab.info/



What is Bio2Q?

Bio2Q is a world-class research center at Keio University. It aims to use quantum computing and AI to analyze the interaction between Human Biology and Microbiome, revealing uncharted territories of the human body and developing new treatments for intractable diseases.

Keio University is the first private university to be selected for the World Premier International Research Center Initiative (WPI) program promoted by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT).

Bio2Qとは

慶應義塾大学にある世界レベルの研究センター。ヒト生物学（Human Biology）と微生物叢（Microbiome）の相互作用の解析に量子コンピュータ（Quantum）や AI も活用して人体の未知の領域を明らかにし、治療困難な疾患の新しい治療法を開発することを目指している。文部科学省が進めている世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）に、私立大学として初めて採択された。

Bio2Q

Keio University Shinanomachi Campus
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo
160-8582, Japan

慶應義塾大学信濃町キャンパス
〒160-8582 東京都新宿区
信濃町35番地

Email: sc-wpi-staff@adst.keio.ac.jp
Web: www.bio2q.keio.ac.jp
Tel: 03-6709-8106 (Weekdays 8:30 AM - 5:00 PM)
(受付時間　平日8:30-17:00)