



平成31年3月19日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

機能を失ったリボソームを排除する分子機構を解明 —機能不全リボソームに目印をつけて分解する分子機構の発見—

【発表のポイント】

- 正確なタンパク質合成は生命現象の根幹であり、その異常は様々な疾患の原因となる。
- リボソームの機能欠損は細胞に重大な影響を及ぼし、品質管理機構によって認識され排除される必要がある。
- 研究グループは、機能を失ったリボソームに目印をつけて分解する因子群を同定した。
- 機能を失ったリボソームに起因する遺伝病や、異常タンパク質の蓄積に起因する治療薬の開発に貢献すると期待される。

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の稲田利文教授とドイツミュンヘン大学の Beckmann 博士、東京都医学総合研究所の田中啓二所長らのグループは、様々な疾患の原因となる機能欠損リボソームを認識し排除する品質管理の分子機構を解明しました。新規品質管理因子が、正確なタンパク質合成ができない機能欠損リボソームを認識し、リボソームに目印となるユビキチン鎖をつけることを見出しました。さらに、ユビキチン化リボソームを、各サブユニットに解離した後で、機能欠損したリボソームを特異的に分解する分子機構を解明しました。

細胞の持つ新たな品質管理の仕組みが分子レベルで解明され、遺伝病の原因となる異常タンパク質の合成を効率的に抑制する治療薬の開発に貢献する事が期待されます。

この研究成果は、米国科学誌 **Cell Reports** にオンラインで 2019年3月20日（日本時間）に掲載されます。

本研究は文部科学省科学研究費補助金（基盤研究A）と武田科学振興財団研究助成金により支援されました。

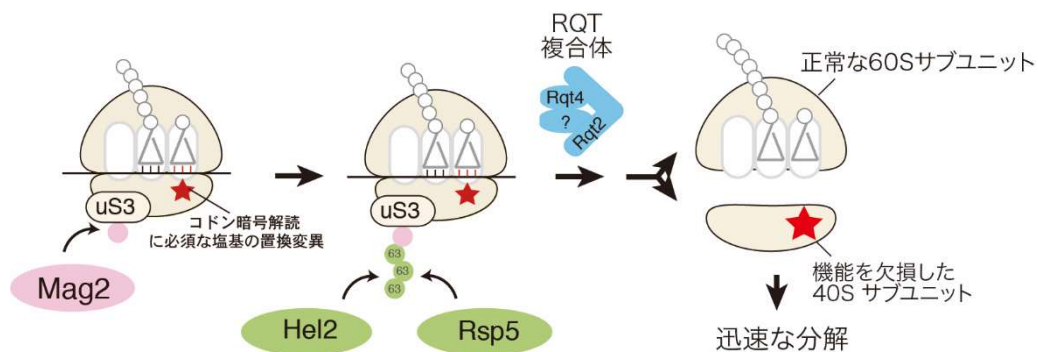
【詳細な説明】

正確な遺伝子発現は生命現象の根幹であり、その破綻や異常は様々な疾患の原因となります。細胞の保持する品質管理機構^(注1)は、異常な遺伝子産物を認識し排除することで遺伝子発現の正確性を保証しています。

タンパク質はmRNA^(注2)を鋳型にしたリボソーム^(注3)による翻訳反応によって合成されます。リボソームは、正確なコドン認識と高効率なペプチド結合を担うタンパク合成の中心装置であるだけでなく、様々な因子と相互作用し遺伝子発現に必須な機能を果たします。遺伝子発現の根幹であるタンパク質合成装置であるリボソーム機能の低下は、不良タンパク質の蓄積やオルガネラの損傷など、広範な細胞機能障害を引き起こすため、個体寿命の短縮の原因になると考えられます。しかしながら、リボソーム機能低下が細胞老化・個体機能低下を引き起こす過程はいまだ不明のままです。

研究グループでは、翻訳停止に起因する品質管理機構を世界に先駆けて発見し分子機構の解明を進めてきました。これまでに、翻訳伸長反が途中で停止した場合に、合成途上のポリペプチド鎖のユビキチン化^(注4)とプロテアソーム^(注5)による迅速な分解が起こることを世界に先駆けて報告してきました。さらに、異常リボソームは様々な発現異常の原因となるため、細胞は機能欠損リボソームを認識し排除する品質管理機構を解析しました。その結果、リボソームタンパク質uS3のユビキチン化が必須であることを示し、関与するE3ユビキチンライゲース群の同定に成功しました。

この研究成果により、細胞の持つ新たな品質管理の仕組みが分子レベルで明らかになるだけでなく、リボソーム機能欠損に起因する遺伝病^(注6)であるリボソーム病^(注7)の理解に大きく貢献することが期待されます。また、の原因となる様々な異常タンパク質の合成を効率的に抑制する治療薬の開発にも貢献する事が期待されます。今回の研究成果は、これらの疾患の発症機構の理解につながる重要な発見です。



【図】

図1 左：翻訳中に停止したリボソームをユビキチンライゲースであるMag2が認識し、リボソームの特異的部位(uS3の212番目のリジン残基)をユビキチン化

する。中央：2つのユビキチンライゲースによりK63鎖のポリユビキチンが形成される。右：新規RQT複合体が、ユビキチン化リボソームを認識して、各サブユニット^(注8)に解離する。機能を欠損した異常40Sサブユニットは分解される。

【論文題目】

Title: Sequential ubiquitination of ribosomal protein uS3 triggers the degradation of non-functional 18S rRNA

Authors: Takato Sugiyama¹, Sihan Li¹, Misaki Kato¹, Ken Ikeuchi, Atsushi Ichimura, Yoshitaka Matsuo and Toshifumi Inada*

¹These authors contributed equally to this study.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.067>.

【用語解説】

- 注1 品質管理：異常な遺伝子産物を認識し分解することで、遺伝子発現の正確性を保証するシステム。
- 注2 mRNA：メッセンジャーRNAの略で日本語では伝令RNA。タンパク質合成の設計図となる遺伝情報を持つRNA。
- 注3 リボソーム：mRNAの持つ遺伝情報に従ってアミノ酸同士を結合させ、タンパク質を合成する装置。タンパク質とRNAから構成される巨大な複合体である。
- 注4 ユビキチン化：ユビキチンは76アミノ酸からなる低分子タンパク質である。ユビキチンが他のタンパク質のリジン残基に共有結合で付加されると、タンパク質の活性を制御したりプロテアソームによって認識され分解されたりする。
- 注5 プロテアソーム：ユビキチン化された異常タンパク質を分解する因子。複数のタンパク質が集合して出来る複合体である。
- 注6 遺伝病：遺伝子内の遺伝情報が変化することにより引き起こされる疾患の総称。
- 注7 リボソーム病：リボソームタンパク質やリボソーム生合成遺伝子内変異による、リボソームの機能低下細胞老化・個体機能低下に起因する疾患。代表的なリボソーム病であるダイヤモンドブラックファン症候群は、赤血球造血のみが障害され、貧血症と骨髄機能不全を示す。
- 注8 リボソームの2つのサブユニット：リボソームは、大と小の2つのサブユニットから構成されている。それぞれが、タンパク質とRNAから構成される巨大な複合体である。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科

担当 稲田利文

電話 022-795-6874,-6876

E-mail tinada@m.tohoku.ac.jp