

平成29年8月8日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

タンパク質合成の正確性を保証する品質管理の新機構 リボソームに目印をつけて異常タンパク質を分解する新規複合体の発見

【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。
- タンパク質合成が途中で停止すると機能に重大な欠損を示すため、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、リボソーム^(注1)に目印をつけ、停滞したリボソームを解消する新規複合体を同定した。
- 本成果は、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東京都医学総合研究所田中啓二所長、ドイツミュンヘン大学 Beckmann 博士、米国カリフォルニア大学バークレー校の Ingolia 博士らのグループは、様々な疾患の原因となる異常タンパク質の合成を抑制する品質管理の分子機構を解明しました。また、新規品質管理因子 RQT1 が、特異的な翻訳停止状態のリボソームを認識し、リボソームに目印をつけることが品質管理機構に必須であることを見出しました。さらに、目印についてリボソームを認識し、停滞したリボソームを解消する新規複合体を同定しました。

本成果により、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。

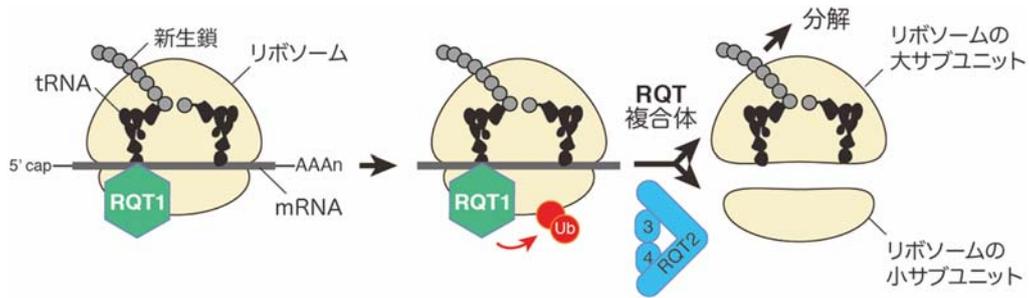
この研究成果は、米国科学誌 Nature Communications にオンラインで7月31日に掲載されました。

【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。アミノ酸を変えない塩基置換^(注2)によってタンパク質の機能や発現に欠損を生じることが、翻訳伸長反応の正確かつ厳密な制御が、正確な遺伝子発現に極めて重要であることを端的に示しています。また、細胞の保持する品質管理機構は、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3)を鋳型にしたリボソームによる翻訳反応によって合成されます。タンパク質合成途上での翻訳停止は遺伝子産物の機能に重大な欠損を示すため、品質管理機構によって認識され、排除される必要があります。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、特殊な配列を持ったタンパク質合成途上鎖（新生鎖）^(注4)が翻訳伸長反応を停止させる結果、新生鎖のユビキチン化^(注5)とプロテアソーム^(注6)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。この品質管理機構は、**Ribosome Quality Control (RQC)**と呼ばれています。

今回、研究グループでは、ユビキチン付加酵素であるRQT1が、特異的な翻訳停止状態のリボソームを認識し、リボソームタンパク質の特定の残基をユビキチン化することが、異常翻訳を認識する品質管理機構の普遍的な分子機構であることを見出しました。さらに、これらの因子が異常な翻訳停止に起因する品質管理機構に普遍的に機能することも見出しました。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、遺伝病^(注7)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ことが期待されます。アルツハイマー病^(注8)やパーキンソン病^(注9)、筋萎縮性側索硬化症^(注10)などの神経変性疾患の主因であるフォールディング異常タンパク質が産生される分子機構は十分理解されていません。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

左：連続した特異的コドンで翻訳中に停止したリボソームをRQT1が認識する。
 中央：RQT1がリボソームの特異的部位をユビキチン化する。
 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¹¹）に解離する。60Sサブユニットに結合した合成途上のポリペプチド鎖がプロテソームによって分解される結果、異常タンパク質の合成が抑制される。

【論文題目】

“Ubiquitination of stalled ribosome triggers ribosome-associated quality control”

邦訳 「リボソームのユビキチン化が品質管理機構 RQCを誘導する。」

【用語解説】

注1 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2 塩基置換：

DNAを構成する塩基が他の塩基に置換されること。

注3 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4 新生鎖：

リボソームによる翻訳反応の中間体であり、合成途中のタンパク質のこと。

注5 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6 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7 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8 アルツハイマー病：

認知症の1つで、60-70%をしめる。認知機能低下、人格の変化を主な症状とする。

注9 パーキンソン病：

主にドーパミン産生細胞の減少によりおこる神経変性疾患。

注10 筋萎縮性側索硬化病：

重篤な筋肉の萎縮と筋力低下をきたす神経変性疾患。

注11 リボソームのサブユニット：

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。

【研究費】

本研究は文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究「新生鎖の生物学」）と武田科学振興財団研究助成金により支援されました。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科

担当 稲田利文、松尾芳隆

電話:022-795-6874, -6876

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