



PRESS RELEASE (2023/04/25)

タンパク質合成に関わる新たな因子を発見

—リボソーム衝突を解消する複合体が mRNA の固い構造を解く—

ポイント

- ① 翻訳中のリボソームに比べて、走査リボソームの解析はあまり進んでいなかった。
- ② 走査リボソームの結合タンパク質として新たに ASC-1 複合体を同定し、走査リボソームが mRNA 上を進みやすいように固い構造を解く機能を持つことを見出した。
- ③ 走査リボソームを介した翻訳制御機構と疾患との関連が明らかになることが期待される。

概要

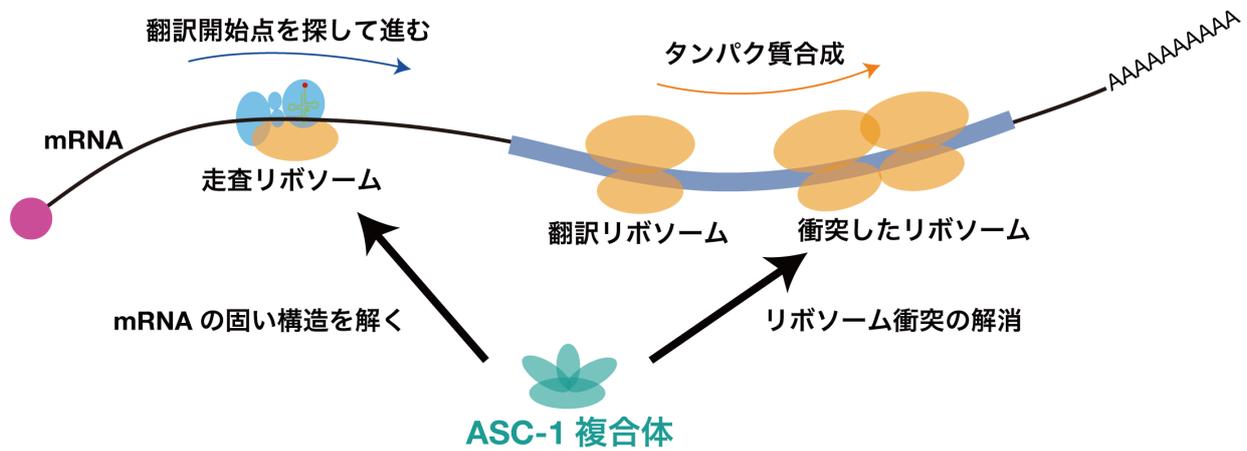
翻訳は、DNA から mRNA (※1) に写し取られた遺伝情報をもとに、タンパク質を産生する過程です。翻訳はまず、走査リボソームが mRNA 上を進みながら翻訳開始点を探し、次に翻訳リボソームが mRNA の遺伝情報を読み取りながらタンパク質を合成していくという段階からなります。走査リボソームと翻訳リボソームには主要な構成因子以外にも他の様々なタンパク質が結合しており、これらはそれぞれの段階が円滑に進むように補助していると考えられています。これまでに翻訳リボソームの結合タンパク質の解析は広く行われてきましたが、一方で走査リボソームの結合タンパク質の研究は、技術的な問題によりあまり進んでいませんでした。

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、松本 有樹修 准教授、木藤 有紀 研究員、市原 知哉 研究員、理化学研究所開拓研究本部の岩崎 信太郎 主任研究員らの研究グループは、走査リボソームに結合するタンパク質を網羅的に同定する新規手法『Sel-TCP-MS 法』を開発しました。この手法を用いて、走査リボソームに ASC-1 複合体が結合していることを見出しました。

これまでの研究によって、ASC-1 複合体は翻訳リボソームに結合してリボソーム衝突 (※2) を解消することが知られていました。今回の研究では、ASC-1 複合体は翻訳リボソームだけでなく走査リボソームにも結合しており、ASC-1 複合体は mRNA の固い構造を解くことで、走査リボソームが mRNA 上を進みやすくするように補助する機能を持つことが明らかになりました。

翻訳リボソームとその結合タンパク質の異常が神経変性疾患等の様々な疾患の原因になることが知られていますが、走査リボソームの結合タンパク質と疾患の関連はまだあまり解析が進んでいません。今後 Sel-TCP-MS 法で走査リボソームの結合タンパク質を調べていくことで、新たに疾患発症機序が解明されることが期待されます。

本研究成果は欧州分子生物学機構が発行する専門誌「The EMBO Journal」に 2023 年 4 月 24 日に掲載されました。



ASC-1 複合体は翻訳リボソームと走査リボソームの両方に結合する

【研究の背景と経緯】

タンパク質を合成する翻訳過程は生命活動になくてはならないものであり、翻訳の異常は様々な疾患の原因になります。翻訳は大きく2つの段階に分かれています。まず、リボソーム小サブユニットと翻訳開始因子群で構成される走査リボソームが mRNA の 5'UTR (※3) 上を進んで翻訳開始点を探します。翻訳開始点が見つかったら、リボソーム大サブユニットが結合して翻訳リボソームとなり、実際にタンパク質を合成していきます。走査リボソームと翻訳リボソームには主要な構成因子以外にも他の様々なタンパク質が結合することで、それぞれの段階が円滑に進むよう補助しています。これまで、翻訳リボソームの結合タンパク質の結合タンパク質は広く調べられてきましたが、走査リボソームは翻訳リボソームと比べて mRNA への結合が弱いために、あまり解析が進んでいませんでした。

【研究の内容と成果】

近年、走査リボソームが結合する mRNA 配列を網羅的に同定する Sel-TCP-seq 法 (selective translation complex profile sequencing) が開発されました。Sel-TCP-seq ではまず細胞をホルマリンなどによって固定することで走査リボソームと mRNA の結合を強め、シヨ糖密度勾配遠心法 (※4) により走査リボソームが含まれる分画を回収します。この中には走査リボソームと同等の密度の他の巨大分子複合体も含まれているため、翻訳開始因子などに対する免疫沈降 (※5) により走査リボソームだけを抽出し、次世代シーケンス解析を行います。私たちはこの手法を応用することで、走査リボソームの結合タンパク質を網羅的に同定できるのではないかと考えました。すなわち、免疫沈降後に次世代シーケンス解析ではなく、質量分析 (Mass spectrometry; MS) を行うことで結合タンパク質を決定します。この新たな手法を Sel-TCP-MS 法と名付けました (図 1)。

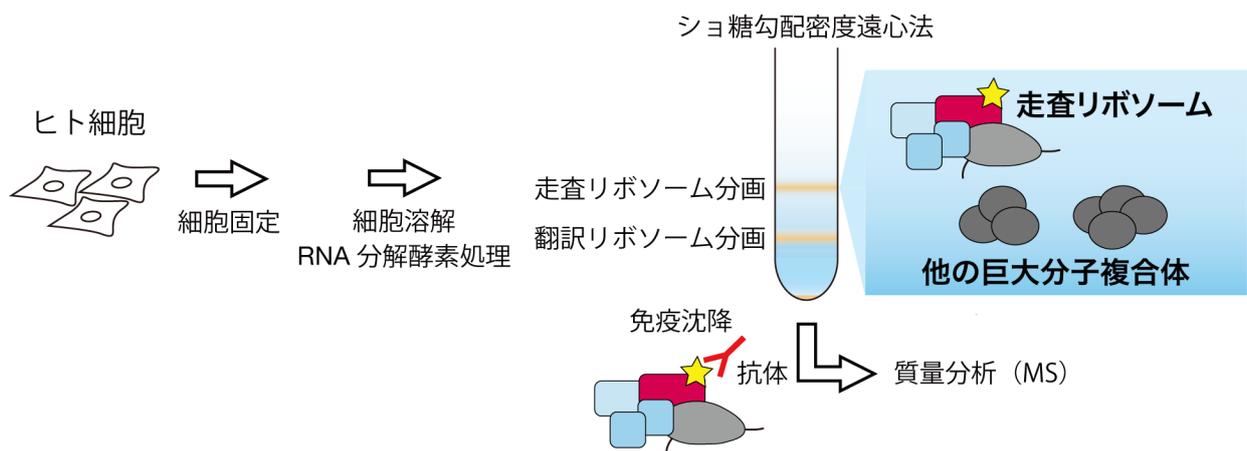


図 1 Sel-TCP-MS 法の概要

今回私たちはヒト培養細胞を用いて Sel-TCP-MS 解析を行ったところ、新たに ASC-1 複合体を同定しました。ASC-1 複合体は翻訳リボソームに結合してリボソーム衝突を解消することが知られていましたが、走査リボソームに結合してどのように機能するかは明らかになっていませんでした。そこで、ASC-1 複合体を欠損した細胞を作製したところ、5'UTR 上の走査リボソームが減少したり、途中で走査リボソームが引っ掛かって進めなくなったりすることが明らかになりました。この結果から、ASC-1 複合体が 5'UTR の固い構造を解くことで、走査リボソームが引っ掛からないように補助するということがわかりました (図 2)。

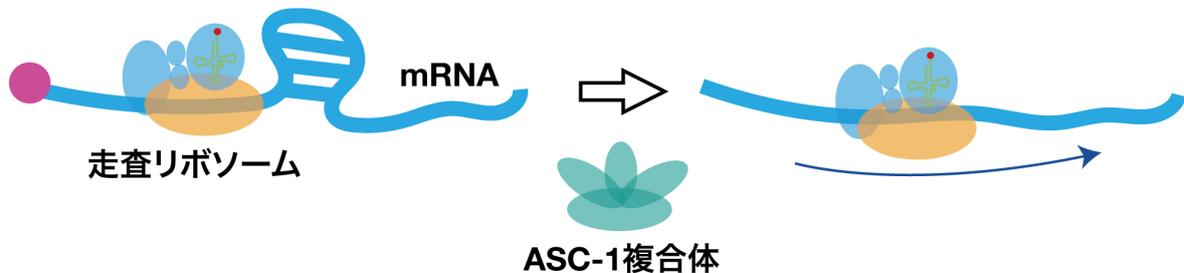


図 2 ASC-1 複合体は 5'UTR の固い構造を解く

【今後の展開】

翻訳リボソームとその結合タンパク質の異常が神経変性疾患等の様々な疾患の原因になることが知られていますが、走査リボソームの結合タンパク質と疾患の関連はまだあまり解析が進んでいません。ASC-1 複合体を含め、今後 Sel-TCP-MS 法で走査リボソームの結合タンパク質の機能を調べていくことで、新たに疾患発症機序が解明されることが期待されます。

【用語解説】

(※1) mRNA：messenger RNA の略で、タンパク質を合成するための塩基配列情報を持った RNA です。その遺伝情報は特定のアミノ酸に対応するコドンと呼ばれる 3 塩基配列という形になっていて、リボソームが mRNA の情報からタンパク質を合成する反応を翻訳と呼びます。

(※2) リボソーム衝突：なんらかの原因で翻訳リボソームが mRNA 上で停滞すると、後続の翻訳リボソームが衝突してしまいます。リボソームが衝突すると翻訳を正常に進められないため、ASC-1 複合体が関与する翻訳品質管理機構によって衝突が解消されます。

(※3) 5'UTR：5' untranslated region の略で、mRNA 配列の中で翻訳開始点より前の非翻訳領域を指します。

(※4) ショ糖密度勾配遠心法：細胞抽出物を密度に応じて分画し、目的の密度の精製物を得る手法を密度勾配遠心法と呼び、特にショ糖を使用した方法をショ糖密度勾配遠心法と呼びます。

(※5) 免疫沈降：抗原とそれを認識する抗体を利用して、混合液から抗原タンパク質を分離する方法です。この時、抗原タンパク質に結合しているタンパク質や mRNA も一緒に回収することができます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H05928, JP18H05215) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：The EMBO Journal

タイトル：The ASC-1 complex promotes translation initiation by scanning ribosomes

著者名：Yuki Kito, Akinobu Matsumoto, Kazuya Ichihara, Chisa Shiraishi, Ronghao Tang, Atsushi Hatano, Masaki Matsumoto, Peixun Han, Shintaro Iwasaki, Keiichi I. Nakayama

DOI：10.15252/emj.2022112869

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

TEL：092-642-6815 FAX：092-642-6819

携帯電話：090-3608-4654（24時間対応可能）

Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL：050-3495-0247

Mail：ex-press@ml.riken.jp