



平成 29 年 2 月 16 日

## 遺伝子発現の乱れをタンパク質分解で調整するメカニズムを解明 がん細胞の生理状態の理解に貢献すると期待

岡山大学異分野融合先端研究コアの守屋央朗准教授と大学院自然科学研究科博士後期課程の石川浩史大学院生らの研究グループは、酵母細胞を用いた研究によって、遺伝子発現の乱れをタンパク質分解により調整するメカニズムを明らかにしました。本研究は、カリフォルニア大学バークレー校の Nicholas Ingolia 助教と岩崎信太郎研究員（現理化学研究所准主任研究員）との共同研究により行われ、1 月 25 日、米国オンライン科学誌「*PLOS Genetics*」に掲載されました。

通常、遺伝子コピー数<sup>用語 1</sup>の増加は、そのままタンパク質量の増加に結びつきます。一方、コピー数が増加してもタンパク質量の増加に反映されない遺伝子が知られており、それらの発現プロセスには何らかの調整メカニズムがあると考えられます。本研究では、① このような調整を受ける遺伝子が全遺伝子の約 10% と見積もれること② それらが複合体<sup>用語 2</sup>を作るタンパク質をコード<sup>用語 3</sup>していること③ 調整がタンパク質分解によって行われていることを明らかにしました。

本研究は、遺伝子発現の乱れが細胞の機能に悪影響を及ぼすことを防ぐ「頑健性<sup>用語 4</sup>」を、生命システムがどのように達成するかという生命の基本的な理解を深めるものです。また、遺伝子コピー数の増加を特徴とするがん細胞の生理状態の理解にも貢献すると期待されます。

### <業績>

本学異分野融合先端研究コアの守屋准教授と大学院自然科学研究科博士後期課程の石川大学院生らの研究グループは、ヒト細胞のモデルである出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた研究によって、遺伝子発現の乱れをタンパク質分解により調整するメカニズムを明らかにしました。

通常、遺伝子コピー数の増加は、そのままタンパク質量の増加に結び付きます（図 1 左）。一方、コピー数が増加してもタンパク質量の増加に反映されない遺伝子が知られており、それらの発現プロセスには何らかの調整メカニズムがあると考えられます（図 1 右）。

本研究グループは、このような調整を受ける遺伝子を体系的に探索するため、コピー数を人工的に増やした時に 1 コピーあたりから発現するタンパク質量が減少する遺伝子を同定する実験法を開発し、第一染色体の 54 の遺伝子を調べました。その結果、5 つの遺伝子を同定し、それらすべてが複合体を構成するタンパク質（サブユニット）をコードしていることを見出しました。さらに、それらの複合体に含まれる他のサブユニットを解析したところ、そのほとんどが調整を受けたことから、この調整は複合体を作るタンパク質をコードする遺伝子に対して行われていることが分かりました。さらにこれらの結果から、酵



## PRESS RELEASE

母が持つ遺伝子のうち約 10%が調整を受けると見積もれました。

次に、この調整が、図 1 左で示した発現プロセスのどこで起きているかを調べました。その結果、調整を受けるタンパク質の遺伝子コピー数を増加させた時、mRNA の量とタンパク質の合成速度は変化しない一方で、タンパク質の分解速度が増加していることが明らかになりました。タンパク質の合成速度の解析は、共同研究者の Ingolia 博士らによって近年開発された、「リボソームプロファイリング」と呼ばれる革新的な技術を用いることで実現しました。さらに、この分解速度の増加が、細胞内の主要なタンパク質分解経路、「ユビキチン-プロテアソーム系」によるものであることも明らかになりました。

細胞内には多数の複合体が存在しています。複合体を作るサブユニットの量比が揃わなければ、複合体が異常な構造や機能を持ち、細胞全体の機能に悪影響を及ぼすことが知られています。本研究で見出されたことは、遺伝子発現の乱れにより生じるサブユニットの量比のアンバランスを解消し、細胞の機能を正常に保つためのメカニズムだと考えられます。

### <背景>

生命システムには、環境の変化や変異にあらがって機能を正常に維持し続ける「頑健性」という特性があることが知られています。頑健性は、例えば、遺伝子発現が多少乱れても細胞の増殖に悪影響が生じないといった形で観察されます。これまでに守屋准教授らのグループは、出芽酵母を用いて、「遺伝子のコピー数をどこまで上げたら細胞増殖が阻害されるか」を、独自に開発した「遺伝子つなひき法」により調べてきました。遺伝子コピー数の増加は、通常、タンパク質発現量の増加にそのまま結びつくことから（図 1 左）、この実験により、タンパク質発現量の増加に対する細胞の頑健性を調べることができると考えられます。

一方、遺伝子のコピー数が増加しても、それがそのままタンパク質量の増加に結び付かないとすれば、そこには何らかの調整メカニズムがあると考えられます。これまで、遺伝子コピー数が増加してもタンパク質量に反映されない遺伝子が存在することは知られていましたが、どんな遺伝子がどのようなメカニズムにより調整を受けるのか体系的に調べられたことはありませんでした。

### <見込まれる成果>

本研究では、遺伝子コピー数を増加することにより遺伝子発現を乱し、それがどのように調整されるかを調べました。遺伝子コピー数の増加は、変動する環境のもとで生きるさまざまな遺伝子型を持つ実際の細胞で起きている、「遺伝子発現の乱れ」を人工的に作り出していると考えられます。本研究は、遺伝子発現の乱れが細胞全体に影響を及ぼすことを防ぐ頑健性を生命システムがどのように達成するかという、生命の基本的な理解を深めるものです。研究グループは、サブユニットの量比の乱れがどのように感知され分解に導かれるのかを今後明らかにしていきたいと考えています。



## PRESS RELEASE

がん細胞では、染色体数の増加によって多数の遺伝子のコピー数が増加しています。したがって、癌細胞では大量の余剰なサブユニットの分解が常に行われており、そこに大きなエネルギーが割かれていると考えられます。本研究の成果は、このようながん細胞の生理状態の理解にも貢献すると期待されます。

### <研究助成金情報等>

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 B（守屋央朗）、日本学術振興会特別研究員奨励費（石川浩史）、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（岩崎信太郎）、アメリカ国立環境衛生科学研究所 Grant（Nicholas T. Ingolia）の助成を受け実施しました。

### <論文情報等>

掲載誌：PLOS Genetics

論文名：Post-translational dosage compensation buffers genetic perturbations to stoichiometry of protein complexes

著者：Koji Ishikawa, Koji Makanae, Shintaro Iwasaki, Nicholas T. Ingolia, Hisao Moriya

DOI：10.1371/journal.pgen.1006554

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006554>

### <用語説明>

1. 遺伝子コピー数：同一の遺伝子の複製数。遺伝子のコピー数は、半数体の細胞あたり通常 1 である。
2. 複合体：2 つ以上のタンパク質が特定の量比で結合して一体となっているもの。細胞内の多くのタンパク質は複合体を作って機能する。
3. コード：遺伝子に保持されている情報（遺伝暗号）。通常、遺伝子には、どのようなアミノ酸配列のタンパク質を、いつ、どれくらいの量作るかという情報が保持されている。
4. 頑健性：環境の変化や遺伝子発現の乱れなどの影響にも関わらず、生命が安定して機能を発揮する特性。

### <お問い合わせ>

岡山大学 異分野融合先端研究コア  
准教授 守屋央朗

（電話番号）086-251-8712

（FAX番号）086-251-8717



PRESS RELEASE

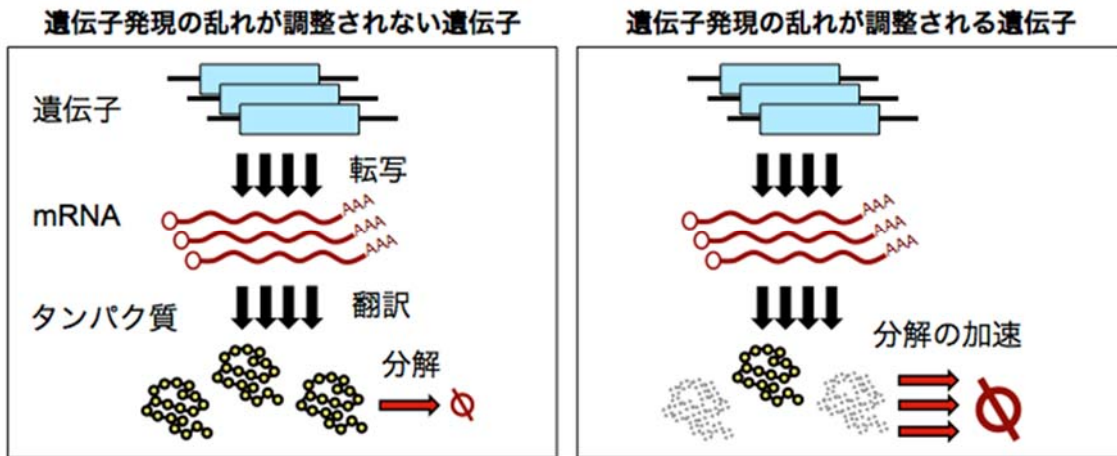


図 1. 遺伝子から転写と翻訳というプロセスを経て、mRNA とタンパク質が作られます。通常、遺伝子コピー数の増加は、mRNA とタンパク質の量の増加にそのまま結びつくと考えられます（左）。本研究では、遺伝子コピー数の増加がタンパク質量に反映されない遺伝子を体系的に探索しました（右）。その結果、それらが複合体を作るタンパク質をコードしていること、量の調整がタンパク質分解の加速によって行われていることを明らかにしました。