



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 6 年 1 月 15 日

岡 山 大 学

東 京 工 業 大 学

リボソームがタンパク質の合成を中断する仕組みを解明！ ～疾患原因の解明や、効率的なタンパク質生産を実現する 遺伝子設計、技術開発へ期待～

◆発表のポイント

- ・ 特定のアミノ酸に富むタンパク質の合成は確率的に中断（強制終了）される場合があるものの、そのメカニズムは不明でした。
- ・ 上記の合成中断は 1. 非典型的な翻訳終結反応、2. 合成途上での異常なリボソームリサイクル反応のいずれかによって引き起こされることが明らかとなりました。
- ・ 合成中断はタンパク質合成の滞りや温度条件に左右され、ストレス条件でより頻繁にタンパク質合成の異常が発生していることが示唆されました。

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域の茶谷悠平准教授と東京工業大学科学技術創成研究院の田口英樹教授の合同研究チームは、これまで不明だったタンパク質合成中断のメカニズムを解明しました。

生命を形作るタンパク質は、DNA の遺伝子配列をもとに、細胞内装置リボソームによって合成されます。リボソーム⁽¹⁾ は遺伝子配列を途切れることなくアミノ酸へと変換、連結することで、タンパク質を合成（翻訳）します。しかし、負電荷に富むアミノ酸（アスパラギン酸、グルタミン酸）を立て続けに翻訳すると、一部のリボソームは合成を中断してしまうことが明らかにされていました。しかし、なぜ合成が中断されるのか、その分子メカニズムはこれまで不明でした。

研究チームは試験管内の再構成実験から、上記の問題解決に臨み、研究の結果、合成中断は通常とは異なるメカニズムで新生タンパク質がリボソームから切り離されるか、合成中には作用しないはずのリボソームリサイクル経路の働きによって引き起こされていることが明らかとなりました。また、合成中断は、タンパク質合成が滞りがちな栄養枯渇や高温などストレス条件で、より起こりやすくなることも示唆されました。

正確に遺伝子を発現させることは生命活動の大前提ですが、本研究からその障害となる異常反応の詳細なメカニズムが明らかとなり、より効率的なタンパク質発現を実現させる遺伝子設計、技術開発などが可能になると期待されます。

本研究は米国学術雑誌「*Cell Reports*」オンライン版に 2023 年 12 月 9 日に掲載されました。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

リボソームが負電荷アミノ酸の合成を苦手とすることを発見したのが2014年、それからおおよそ10年続けてきた研究の、一つの重要な到達点と考えています。アミノ酸配列によるタンパク質合成の中断は、今回モデルに使用した大腸菌のみならず、ヒトなど真核生物でも発生しますので、我々ヒトなどの細胞中でこうした異常（制御）がどのような意義を持って発生しているか、また負電荷アミノ酸の翻訳で合成中断が起こる根本の原因（リボソームの構造変化）について、今後さらに研究していきたいと考えています。ご興味を持っていただけましたら、ぜひご連絡ください。



茶谷准教授

■発表内容

<現状>

生物の細胞を形作るタンパク質はヒトでは20,000種、より単純な生物と考えられる大腸菌でも4,000種とその種類は膨大です。また、20種類のアミノ酸から構成されるタンパク質の配列は、それぞれに固有であり、千差万別です。こうした配列の多様性は、細胞の中で起こっている複雑な生命現象を実現させるために欠かせませんが、翻ってタンパク質の合成を担う細胞内装置リボソームには、どのようなアミノ酸の組み合わせでも合成できることが求められます。しかし実際にはリボソームにも得手不得手があり、アスパラギン酸、グルタミン酸といった負電荷アミノ酸を連続して合成する途上で、一部のリボソームが合成を中断してしまうことが明らかになっていました。しかしこの合成中断がどのようなメカニズムで発生するか、その詳細はよくわかっていませんでした。

<研究成果の内容>

今回岡山大学と東京工業大学の合同研究チームは、試験管内で再構成されたタンパク質合成システムを用いて、上記の疑問解決に臨みました。その結果、合成中断はタンパク質合成が滞りがちな状況や高温などストレス条件で、より起こりやすくなることが明らかとなりました。研究チームは更に解析を進め、合成中断は二通りのメカニズムで発生することを突き止めました。一つ目は、タンパク質合成を終えたリボソームを大小のサブユニットに分離させ、新たなタンパク質合成に再利用（リサイクル）するためのリボソームリサイクル因子⁽²⁾が、負電荷アミノ酸の合成中に偶発的に作用してしまうためだと分かりました。二つ目は、通常とは異なる翻訳終結因子 Pth によって、本来の翻訳終結シグナル⁽³⁾とは無関係に合成が中断されていることも明らかとなりました。

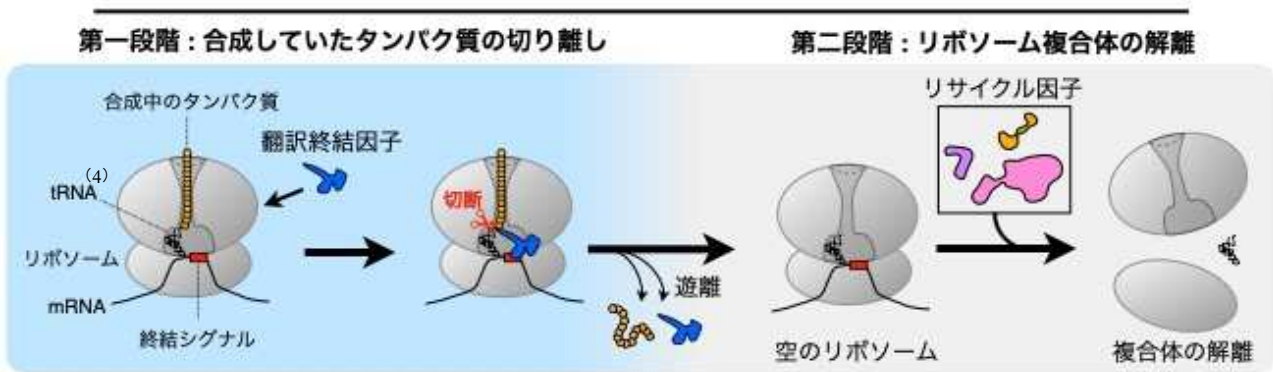
これら二つの経路は、いずれもタンパク質を合成する途上のリボソームには働かないと考えられていましたが、負電荷アミノ酸の翻訳にはその原則を無視させるリスクが伴っていることが明らかとなりました。

PRESS RELEASE

＜社会的な意義＞

タンパク質合成の基本原則は大腸菌からヒトまで地球上の生命に共通しており、負電荷アミノ酸による合成中断も普遍的な生命現象であることが明らかにされています。本研究成果はその発生機序を明らかにし、これまでの遺伝子発現の原則だけでは説明できなかった疾患原因の解明や、効率的なタンパク質生産に繋がるものと期待されます。

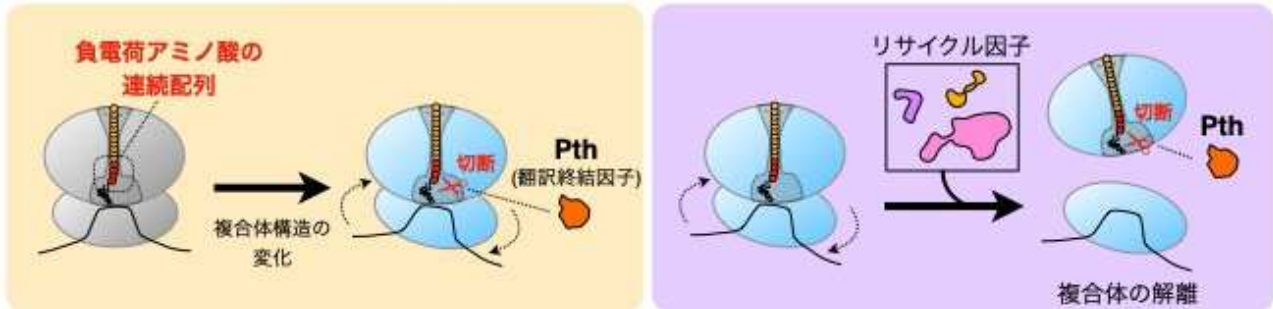
通常の翻訳終結反応



アミノ酸配列が引き起こす合成の中断(異常終結)

通常とは異なる因子(Pth)によるタンパク質の切り離し

合成反応中のリボソームのリサイクリング(解離)



■論文情報

論文名：Mechanistic dissection of premature translation termination induced by acidic residues-enriched nascent peptide

掲載紙：Cell Reports

著者：Yuhei Chadani, Takashi Kanamori, Tatsuya Niwa, Kazuya Ichihara,

Keiichi I. Nakayama, Akinobu Matsumoto, and Hideki Taguchi

DOI：10.1016/j.celrep.2023.113569

URL：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124723015814>



PRESS RELEASE

■研究資金

本研究は、日本学術振興会科研費（JP26116002, JP18H03984, JP20H05925, 17K15062, 19K16038）、大隅基礎科学創成財団（第3期研究助成）の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

(1) **リボソーム**：地球上の生命に、普遍的に内在するタンパク質合成装置。DNAにコードされた遺伝情報が写し取られた messenger RNA (mRNA) をアミノ酸配列へと変換（翻訳）し、ポリペプチド鎖（タンパク質）を合成する。翻訳を行うためには、リボソームは大、小二つのサブユニットが結合し、複合体を形成する必要がある。

(2) **リサイクル因子**：翻訳反応が終わったあと、自発的に解離できないリボソーム大小サブユニットの結合を引き剥がす。この反応によって、リボソームは別の mRNA の合成に再利用（リサイクル）される。

(3) **終結シグナル**：mRNA 配列中に含まれる、翻訳終結反応のトリガーとなる配列。終結シグナルを認識した翻訳終結因子が合成中のタンパク質をリボソームから切り離すことで、タンパク質合成は終了する。

(4) **tRNA**：transfer（運搬）RNA。リボソームにタンパク質の材料となるアミノ酸を運搬する。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域

准教授 茶谷 悠平

（電話番号）086-251-7856

（FAX）086-251-7876



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。

