

## 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 5 月 7 日

岡山大学

東京工業大学

### 細胞内で発現しにくいタンパク質の合成を促進する翻訳因子を発見！

#### ◆発表のポイント

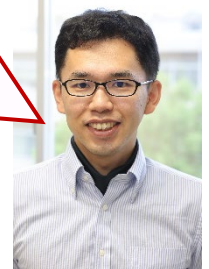
- ・タンパク質を構成するアミノ酸配列の中には、合成装置リボソーム<sup>(1)</sup>との相性の問題から著しく発現を困難にする「難翻訳」配列<sup>(2)</sup>が存在します。
- ・こうした「難翻訳」配列の合成を促進する因子として、大腸菌 ABCF (ATP Binding Cassette subfamily-F) タンパク質群<sup>(3)</sup>を新規に同定しました。
- ・ABCF タンパク質の利用、再設計から、産業や医療などに重要なタンパク質の効率的合成法につながることを期待されます。

生命を形作るタンパク質は、DNA にコードされた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、この過程は「翻訳」と呼ばれます。リボソームはどんなタンパク質でも合成可能、と思われがちですが、実際には得手不得手があり、さまざまな配列モチーフの合成に困難が伴っていることが明らかになってきました。例えば正電荷（リシン、アルギニン）、あるいは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、リボソームによる合成が停滞、あるいは途中終了するなどの翻訳異常が発生します。

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域（理）の茶谷悠平准教授、東京工業大学科学技術創成研究院の田口英樹教授らのグループは大腸菌をモデル生物とした解析から、「難翻訳」配列への対抗手段として翻訳伸長因子 ABCF タンパク質が働いていることを新規に明らかにしました。大腸菌などに保持される 4 種の ABCF タンパク質は、それぞれが異なるアミノ酸配列に起因する翻訳異常を緩和、予防する役割を持ち、多種多様なタンパク質の合成を可能にしているものと考えられます。今後 ABCF タンパク質の詳細な機能が明らかになることで、合成困難なアミノ酸配列モチーフを含む有用タンパク質の発現効率化などにつながると期待されます。本研究は 2024 年 4 月 25 日、英国学術雑誌「*Nucleic Acids Research*」オンライン版に掲載されました。

#### ◆研究者からのひとこと

国際学会に参加した際に、「ABCF タンパク質は抗生物質耐性に寄与するとされるが、あなたが研究している合成困難なアミノ酸配列には効くのか？」との質問からスタートした研究です。今回の解析から、4 種の ABCF タンパク質はそれぞれが異なるアミノ酸配列の合成を促進していることが明らかとなりました。今後は各 ABCF タンパク質がどのように配列特異性を持つかの詳細を明らかにすることで、現状では合成不可能（困難）なアミノ酸配列でも合成を可能にする改良型 ABCF タンパク質の創出につなげていきたいと考えています。大腸菌など微生物でのタンパク質発現効率化などに関心のある方、ぜひご連絡ください。



茶谷准教授

## PRESS RELEASE

### ■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（翻訳）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、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸といった負電荷アミノ酸を立て続けに翻訳すると、一部のリボソームが合成を異常終了してしまうことが明らかになっていました。一方で、こうした「難翻訳」配列の合成がどのように実現されているか、その全容はよく分かっていませんでした。

#### <研究成果の内容>

今回岡山大学、東京工業大学、東京大学の合同研究チームは、生物に広く保存された翻訳伸長因子 ABCF (ATP Binding Cassette subfamily-F) タンパク質に着目しました。先行研究で ABCF タンパク質の一部はリボソーム内部に作用することで抗生物質<sup>(4)</sup>を排出し、タンパク質合成系を正常に保つ役割を持っていることが明らかにされていました。研究チームがモデル生物とした大腸菌にも 4 種の ABCF タンパク質が保持されていますが、それらの機能についてはよく分かっていませんでした。研究チームは ABCF タンパク質と同様にリボソーム内部に作用する翻訳因子 EF-P<sup>(5)</sup>が、プロリンが連続した合成困難なアミノ酸モチーフの翻訳を促進することから、ABCF タンパク質も同様の機能を持つのでは、との仮説を立て研究を開始しました。その結果、4 種の ABCF タンパク質 (YheS、EttA、YbiT、Uup) はそれぞれ、「YheS：翻訳停止配列 SecM」、「EttA：負電荷アミノ酸クラスター」、「YbiT：負電荷 / 正電荷アミノ酸クラスター」、「Uup：プロリン連続配列」といった「難翻訳」配列の合成を促進することが明らかになりました。

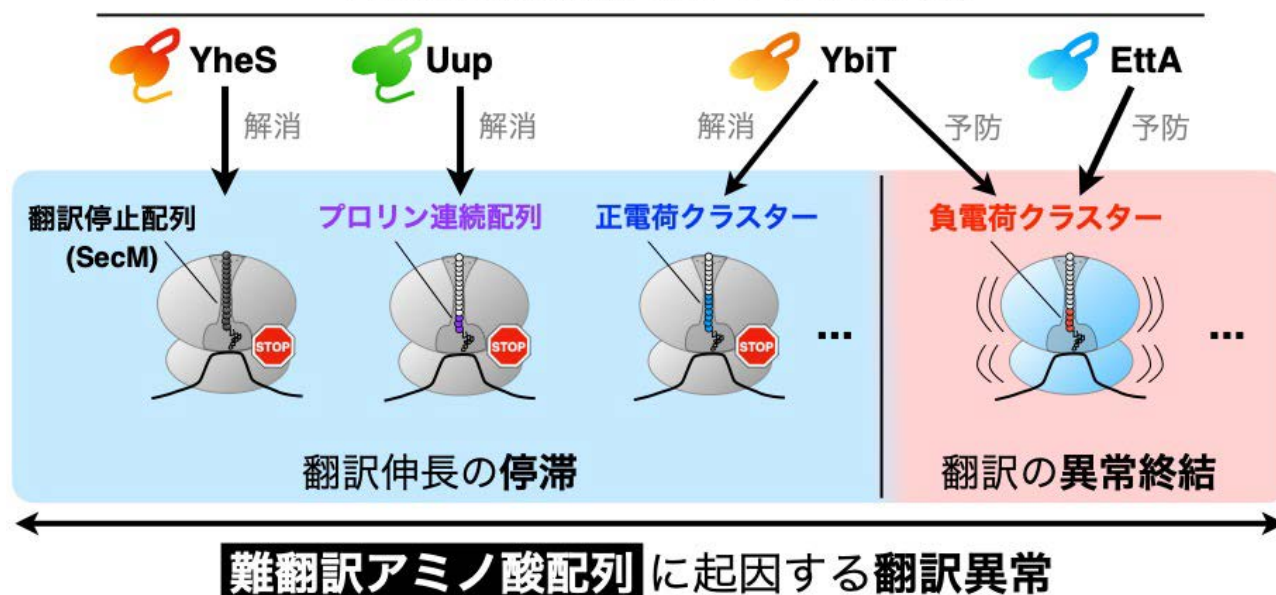
生命を形作るタンパク質は千差万別のアミノ酸配列を有し、多種多様な機能を実現しています。しかし、それらが細胞で機能する大前提として、「リボソームで合成可能」という制約が存在することも明らかとなりつつあります。ABCF タンパク質などの翻訳因子の獲得は、こうした制約を取り払い、生命進化の土台を形成する上で重要な役割を担ってきたものと考えられます。

#### <社会的な意義>

リボソームが合成を苦手とするアミノ酸モチーフはある程度すべての生命に共通しており、今回モデルとした原核生物だけでなく、真核生物でも同様に ABCF タンパク質による翻訳促進が行われているものと予想されます。ABCF の一部はヒト疾患との関連も指摘されており、本研究成果はその病理解明、あるいは微生物を用いたタンパク質生産効率化に繋がるものと期待されます。

PRESS RELEASE

4種の大腸菌ABCFTタンパク質



難翻訳アミノ酸配列に起因する翻訳異常

図：大腸菌 ABCF タンパク質群による「難翻訳」配列の合成促進

■論文情報

論文名： The ABCF proteins in *Escherichia coli* individually cope with "hard-to-translate" nascent peptide sequences.

掲載紙： *Nucleic Acids Research*

著者： Yuhei Chadani, Shun, Yamanouchi, Eri Uemura, Kohei Yamasaki, Tatsuya Niwa, Toma Ikeda, Miku Kurihara, Wataru Iwasaki and Hideki Taguchi

DOI： 10.1093/nar/gkae309

URL： <https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkae309/7658047>

■研究資金

本研究は、日本学術振興会科研費（JP20H05925、JP23H02410）、大隅基礎科学創成財団、日本応用酵素協会、武田科学振興財団、山田科学振興財団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メッセンジャーRNA 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。リボソームは大、小2つのサブユニットから構成され、大サブユニットには新規合成される新生ポリペプチド鎖が通るトンネル構造がある。

(2) 難翻訳配列：合成装置リボソームとの相性から、著しく合成効率が悪いアミノ酸モチーフ。プロリン、正電荷アミノ酸、負電荷アミノ酸などの連続配列が挙げられ、リボソームトンネルとの相

**PRESS RELEASE**

互作用、反発からアミノ酸連結反応が起こりづらくなっているものと考えられている。

(3) ABCF タンパク質：グラム陽性細菌の ABCF タンパク質はリボソームトンネルに作用し、内部に結合した抗生物質の排出を促す。そのため、薬剤耐性遺伝子としての機能に着目した研究が進められてきた。

(4) 抗生物質：細菌など微生物の生育を阻害する化学物質。一部の抗生物質はリボソームのトンネルなどに結合し、タンパク質合成を阻害する働きを持つ。

(5) EF-P：翻訳伸長因子の一種。リボソーム内部に作用して、難翻訳配列の一つであるプロリン連続配列の合成を促進する。

**<お問い合わせ>****○研究に関すること**

岡山大学 学術研究院環境生命自然科学学域（理）

准教授 茶谷 悠平

（電話番号）086-251-7856

（FAX）086-251-7876

東京工業大学 科学技術創成研究院

教授 田口 英樹

（電話番号・FAX）045-924-5785

**○取材に関すること**

岡山大学 総務・企画部 広報課

（電話番号）086-251-7292

（FAX）086-251-7294

東京工業大学 総務部 広報課

（電話番号）03-5734-2975

（FAX）03-5734-3661

