

配布先:文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会、兵庫県教育委員会記者クラブ、
神戸市政記者クラブ、神戸民間放送記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、京都大学記者クラブ

2025年12月8日

報道機関 各位

タンパク質合成失敗への対処機構を発見 神経変性疾患など、さまざまな疾患の発症理解へ

【本研究のポイント】

- ・タンパク質合成に失敗したリボソーム^{注1)}をどうやって再利用するかは不明であった。
- ・eIF2D という遺伝子はタンパク質合成に失敗したリボソームを再利用する機能を持つことが分かった。
- ・eIF2D が欠失すると、タンパク質合成に失敗したリボソームが mRNA^{注2)}上に残ったままになり、後続のリボソームと衝突することが分かった。

【研究概要】

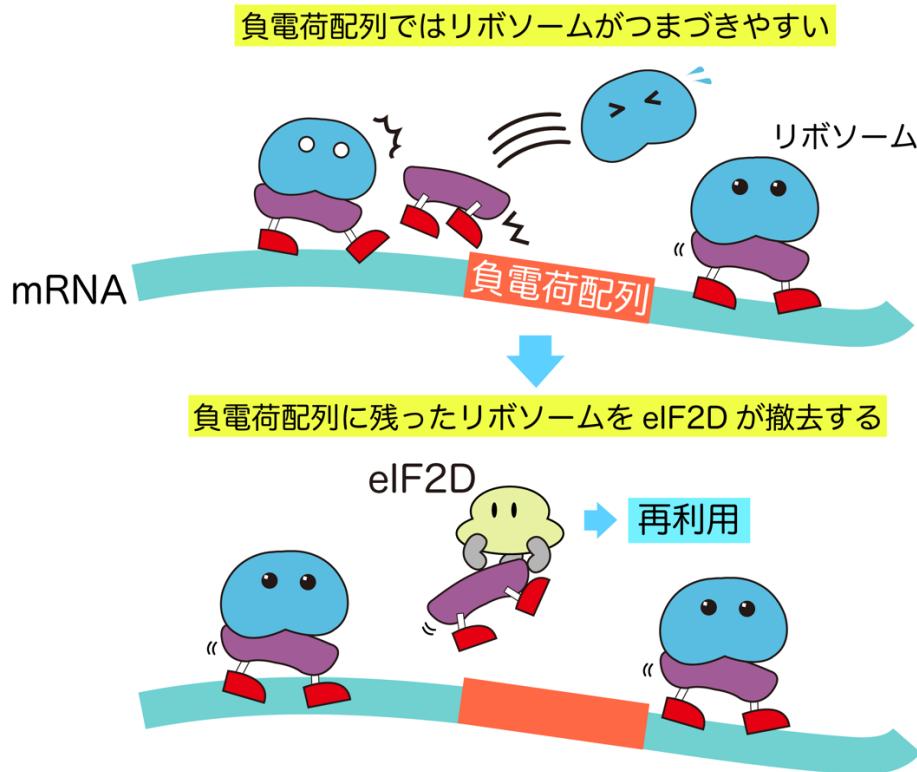
名古屋大学大学院理学研究科および環境医学研究所の松本 有樹修 教授と同大学大学院理学研究科の市原 知哉 助教、白石 大智 研究員らの研究グループは、兵庫県立大学の今高 寛晃 教授、町田 幸大 准教授、国立遺伝学研究所の豊田 敦 特任教授、理化学研究所生命医科学研究センターの伊藤 拓宏 チームディレクター(生命機能科学研究センター 上級研究員)らとの共同研究により、タンパク質合成の途中で不安定化したリボソームを除去し、次のタンパク質合成に再利用する分子機構を発見しました。

翻訳は、DNA から mRNA に写し取られた情報をもとに、タンパク質を産生する過程です。最近の研究により、負電荷アミノ酸(アスパラギン酸、グルタミン酸)に富んだタンパク質を産生する際、一部のリボソームは不安定化して翻訳が中断することが発見されました。しかし、翻訳が中断された後にリボソームがどう処理されるかについては不明なままでした。

本研究では、これまで機能が分かっていなかった eIF2D という遺伝子を欠損させた細胞において、翻訳中断後のリボソームが mRNA 上に残ったままになることを発見しました。また、mRNA 上に残ったリボソームは後から来たリボソームと衝突してしまい、本来作られるはずだったタンパク質の量が減少することが分かりました。

タンパク質の合成異常は神経変性疾患などの原因になることが知られています。今回発見した機構が神経変性疾患などをはじめとしたさまざまな疾患の発症機構の理解につながることが期待されます。

本研究成果は、2025年12月3日付国際学術雑誌「Nucleic Acids Research」に掲載されました。



【研究背景と内容】

翻訳は、DNA から mRNA 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。翻訳はリボソームによって行われ、一つのタンパク質を作り終えたリボソームは次の翻訳に再利用されます。真核生物のリボソームは大サブユニット(60Sリボソーム)と小サブユニット(40Sリボソーム)で構成されています。

最近の研究により、負電荷アミノ酸(アスパラギン酸、グルタミン酸)に富んだタンパク質を産生する際、一部のリボソームは不安定化して翻訳が中断することが発見されました。しかし、翻訳が中断された後にリボソームがどう処理されるかについては不明なままでした。

研究グループは、eIF2D という遺伝子が欠失した細胞を作製し、リボソームプロファイリング法^{注3)}を用いて網羅的に翻訳活性を調べました。その結果、eIF2D 欠失細胞では負電荷アミノ酸に富んだタンパク質の翻訳活性が低下していることが分かりました。この結果から、eIF2D が翻訳中断現象と関連しているのではないかと考えられました。次に、40Sリボソームの可視化に特化したリボソームプロファイリング法の改変手法を行ったところ、途中で翻訳が終了した 40S リボソームが mRNA 上に残ったままになっていることを発見しました(図1)。つまり、eIF2D がないと、リボソームは次の翻訳を始めることができなくなってしまいます。また、mRNA 上に残った 40S リボソームは、後から来た翻訳中のリボソームと衝突することが分かりました。

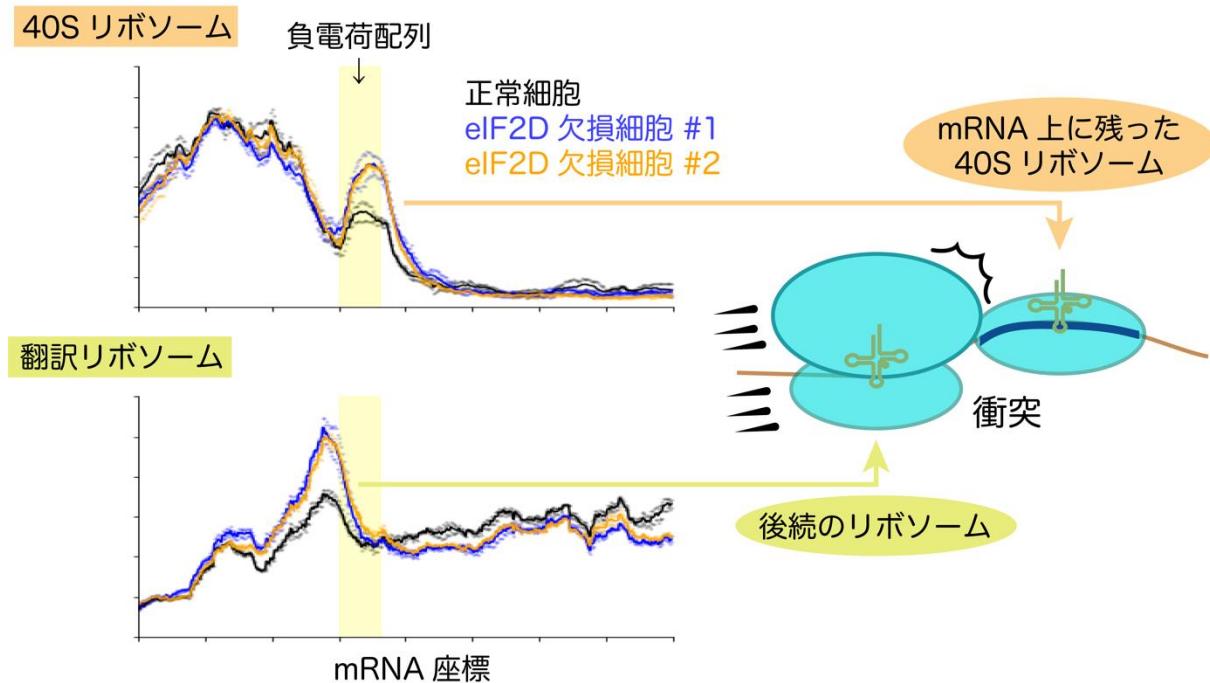


図1:eIF2D 欠損細胞では 40S リボソームと後続のリボソームが衝突する

eIF2D に類似するタンパク質として、MCTS1 と DENR が知られています。MCTS1 と DENR はそれぞれ eIF2D の前半部分、後半部分に相同的なドメインを持っていて、二量体化して働きます。MCTS1-DENR 複合体は終止コドン^{注4)}における 40S リボソームのリサイクリングに寄与しており、eIF2D は類似した構造を持つにもかかわらず終止コドンではほとんど機能しないと報告されていました。そこで、eIF2D と MCTS1-DENR 複合体の機能の違いを調べるために、MCTS1 欠損細胞も作製して翻訳中断後のリボソームの動態を調べました。その結果、MCTS1 を欠損しても翻訳中断後の 40S リボソームのリサイクリングにはほとんど影響がないことが分かりました(図2)。したがって、MCTS1-DENR 複合体と eIF2D はそれぞれ異なる場所で 40S リボソームのリサイクリングに寄与することが分かりました。

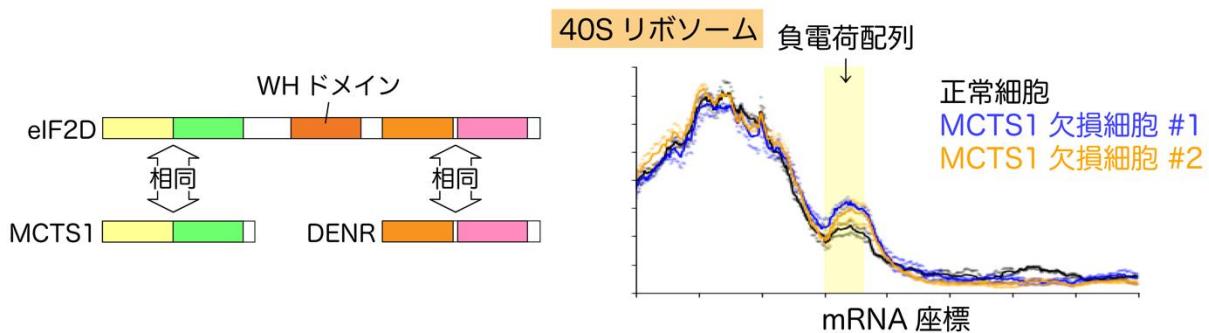


図2:MCTS1 の欠損は負電荷配列上の 40S リボソームにあまり影響しない

次に、eIF2D と MCTS1-DENR 複合体の機能の違いが何に起因するかを調べるために、eIF2D のみが持つ winged-helix(WH)ドメインに着目しました。WH ドメインを

持つ野生型 eIF2D と、持たない変異型 eIF2D についてリボソームへの結合能力を比較したところ、変異型 eIF2D は 40S リボソームへの結合能力が弱いことが分かりました。この結果から、eIF2D は WH ドメインを持つことで翻訳中断後の 40S リボソームに作用することができるとうとと考えられました。一方で、WH ドメインは翻訳終了後の 40S リボソームとは構造的に衝突してしまうため、eIF2D の終止コドンでの働きを妨げている可能性があります。

最後に、プロテオーム解析^{注 5)}を行い、eIF2D 欠損細胞のタンパク質発現レベルを網羅的に調べました。eIF2D がなく、不安定化したリボソームが mRNA 上に残ったままになった場合、本来作られるはずだったタンパク質の量が減少していました。

以上の結果から、eIF2D は不安定化したリボソームを mRNA から外すことで、円滑なタンパク質合成に寄与することが明らかになりました。

【成果の意義】

最近の研究から、リボソームが苦手とするアミノ酸配列の存在が明らかになりつつありますが、生命は苦手を克服するか、あるいは失敗に対処するよう進化してきました。今回の発見は失敗へ対処する機構を新たに明らかにしたものです。タンパク質合成の失敗への対処機構が破綻すると不良なタンパク質が蓄積してしまい、神経変性疾患などの原因になることが知られています。今回発見した機構が神経変性疾患をはじめとしたさまざまな疾患の発症機構の理解に繋がることが期待されます。

本研究は、文部科学省の科学研究費補助金『24K18054』、『23H00378』、『20H05928』、科学技術振興機構の創発的研究支援事業『JPMJFR2312』の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1)リボソーム:

タンパク質の合成を担う巨大複合体。

注 2)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。その遺伝子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ぶ。

注 3)リボソームプロファイリング法:

リボソームが結合する mRNA 配列を決定する手法。どの遺伝子がどの程度の効率で翻訳されているかを知ることができる。

注 4)終止コドン:

翻訳が終了するコドン。翻訳は mRNA 上の開始コドンから始まり、終止コドンで終わる。翻訳が終了するとリボソームは mRNA から外れる。

注 5)プロテオーム解析:

ゲノムにコードされているタンパク質の総体をプロテオームと呼び、それを解析することをプロテオーム解析と呼ぶ。プロテオーム解析には質量分析計がよく用いられる。

【論文情報】

雑誌名:Nucleic Acids Research

論文タイトル:eIF2D promotes 40S ribosomal subunit recycling during intrinsic ribosome destabilization

著者:市原 知哉(名古屋大学)、白石 大智(名古屋大学)、茶谷 悠平(岡山大学)、木藤 有紀(九州大学)、白石 千瑠(名古屋大学)、平田 実奈(名古屋大学)、高橋 優太(名古屋大学)、幸保 明直(東京科学大学)、幡野 敦(新潟大学)、松本 雅記(新潟大学)、町田 幸大(兵庫県立大学)、今高 寛晃(兵庫県立大学)、豊田 敦(国立遺伝学研究所)、三城(佐藤) 恵美(名古屋大学)、野島 孝之(九州大学)、伊藤 拓宏(理化学研究所)、田口 英樹(東京科学大学)、中山 敬一(東京科学大学)、松本 有樹修(名古屋大学)

DOI: 10.1093/nar/gkaf1322

URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1322>