

遺伝暗号の使い分けを認識する分子機構を解明

—ヒト細胞における非最適コドンのセンサーを同定—

概要

コドンとは、細胞がタンパク質を合成する際にどのアミノ酸を使うかを指定する、3つの塩基からなる遺伝暗号です。ヒトのタンパク質は主に20種類のアミノ酸から構成されていますが、それらを指定するコドンは全部で61種類存在します。多くの場合、1種類のアミノ酸は複数のコドンによって指定されており、これらは「同義コドン」と呼ばれます。同義コドンのどれを使っても、最終的に作られるタンパク質の種類は同じです。しかし、どの同義コドンを使うかによって、タンパク質が作られる量が大きく変わることが知られています。特に「非最適コドン」を多く含むメッセンジャーRNA (mRNA)は、タンパク質が効率よく翻訳されず、さらに mRNA 自体も分解されやすくなることがわかっています。しかしヒト細胞において、このようなコドンの違いがどのように感知され、遺伝子発現が制御されるのかはわかっていませんでした。

京都大学大学院医学研究科 竹内理 教授、吉永正憲 助教、理化学研究所 生命医科学研究センター 伊藤拓宏 チームディレクター（理化学研究所 生命機能科学研究センター 上級研究員）らの研究グループは、理化学研究所 開拓研究所、東京大学工学系研究科、近畿大学薬学部、スタンフォード大学などとの共同研究により、RNA結合タンパク質 DHX29 が、非最適コドンの翻訳を感知するセンサーとして働くことを明らかにしました。DHX29 はタンパク質翻訳装置であるリボソームに結合し、非最適なコドンを多く含む mRNA を見つけていました。さらに、DHX29 は mRNA の発現を抑制する GIGYF2・4EHP タンパク質複合体を呼び寄せることで、非最適コドンを多く含む mRNA の発現を抑えることを明らかにしました。

これらの結果から、DHX29 はコドンの使い分けを読み取り、遺伝子発現を制御する重要な因子であることが示されました。コドンを介した制御は全てのタンパク質の産生に関わるため、本研究の知見は様々な生命現象の制御機構の理解につながる鍵の一つになると期待されます。

本研究成果は、2026年3月19日（木）に国際学術誌「*Science*」にオンライン掲載されました。

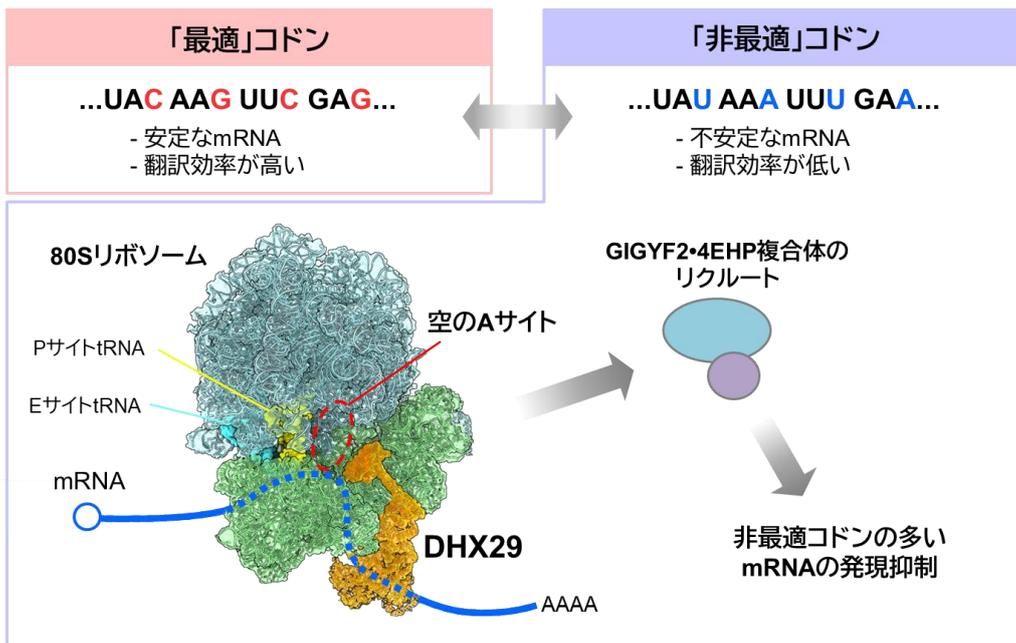


図1 ヒト細胞における DHX29 を介した非最適コドンの認識と制御

1. 背景

私たちの体を構成するタンパク質は、設計図である DNA がメッセンジャーRNA (mRNA)に転写され、さらに mRNA に転写された遺伝情報がリボソームにおいて翻訳されることで作られます。タンパク質を指定する遺伝暗号は、3 つの塩基からなる「コドン」と呼ばれています (図 2)。リボソームは、mRNA のコドンに相補的に結合するトランスファーRNA (tRNA)を通じて、mRNA の配列をもとにタンパク質を構成するアミノ酸の配列に変換するタンパク質工場です。ヒトでは 61 種類のコドンが 20 種類のアミノ酸を指定しており、同じアミノ酸を指定 (コード) する複数のコドンは「同義コドン」と呼ばれます。同義コドンのどれを使用しても同じタンパク質が作られますが、近年その使い分けがタンパク質の産生量や mRNA の安定性に影響することがわかってきました。同義コドンの中でも、翻訳効率がよく mRNA を安定化させるものは「最適コドン」、翻訳効率が低く mRNA が分解されやすくなるコドンは「非最適コドン」と呼ばれています (図 3)。本研究グループはこれまで、ヒト細胞においては A や U で終わるコドンが非最適であることを明らかにし、非最適コドンを多く持つ mRNA は分解されやすくタンパク質翻訳されにくいことを示しました。さらに、mRNA の「非最適コドン」を同じアミノ酸をコードする「最適コドン」に置換することで、mRNA を安定化しタンパク質を多く作らせることができることを明らかにしました (Hia ら、EMBO Rep. 2019)。このように、「同義コドン」の選択によって遺伝子発現が緻密に制御されています。これまでの酵母を用いた研究から、非最適コドンを多く含む mRNA は、リボソームによるタンパク質翻訳の効率が低くこれを積極的に認識し mRNA の分解に導く機構が存在することがわかっていました (図 4)。しかしヒト細胞において、非最適コドンの存在がどのように遺伝子発現の抑制につながるのか、その分子メカニズムはこれまで明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、網羅的スクリーニングを用いてヒト細胞における非最適コドンの認識機構を同定し、その作用機構を明らかにすることを目的としました。

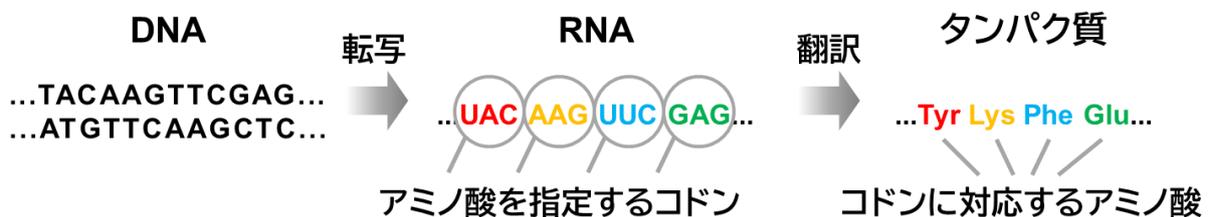


図 2 遺伝暗号 (コドン) によるアミノ酸の指定

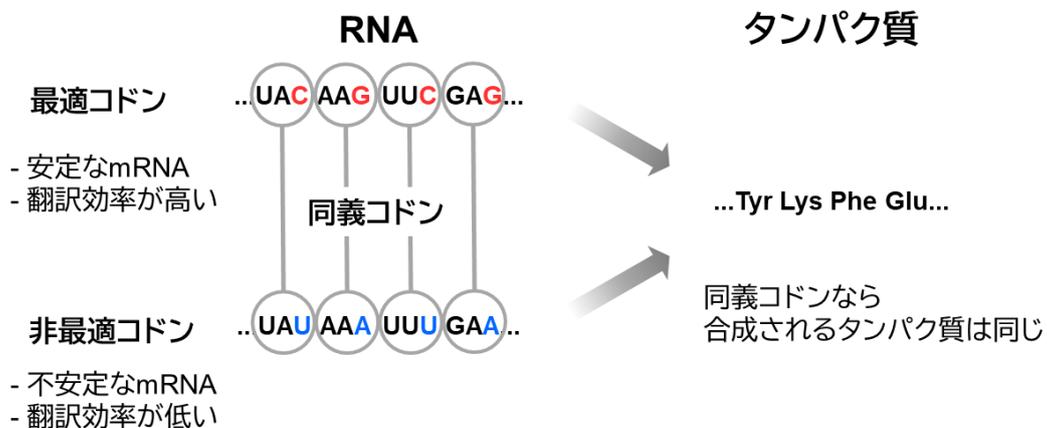


図 3 同義コドンによるタンパク質翻訳

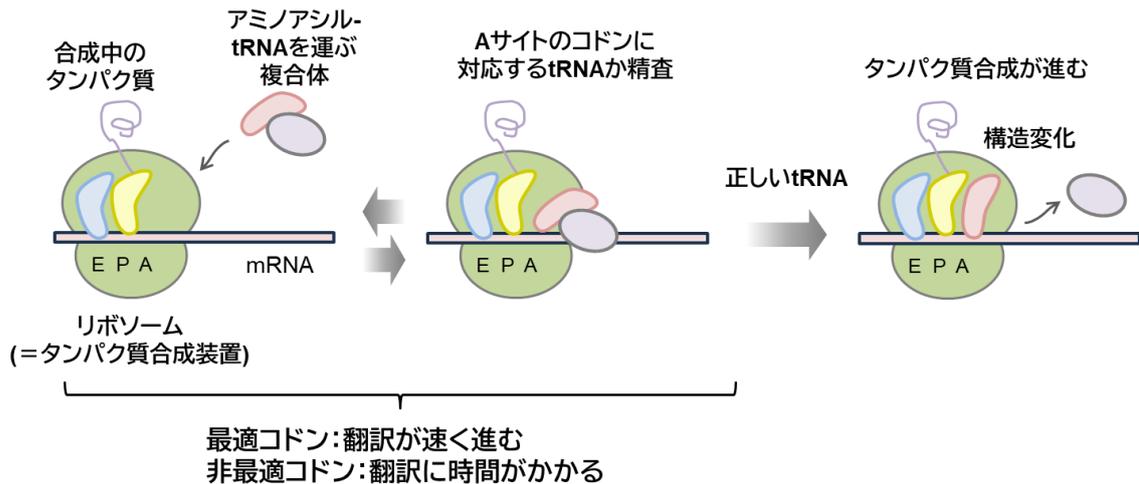


図4 酵母における最適・非最適コドンの翻訳の違い

2. 研究手法・成果

まずこれまでの研究から、ヒト細胞には、非最適コドンの翻訳を認識して遺伝子発現を制御する因子（タンパク質）が存在するという仮説を立てました。この因子を細胞から欠損させると、非最適コドンを多く含む mRNA の抑制が解除され、これにコードされるタンパク質の発現が増える一方、最適コドンを多く含む mRNA にはそのような効果を持たないことが予想されます。そこで、ほとんど mRNA やタンパク質配列が同じでありながら、抗体によって識別可能な CD45.1 と CD45.2 というタンパク質の発現システムを利用しました。これらの mRNA は A,U で終わるコドンが多く非最適な mRNA ですが、CD45.1 のみを G,C で終わるコドンに変え、その両方を安定的に発現するヒト細胞株を作製し、コドン認識のレポーターとして用いました。この細胞を用いて、ゲノムワイドな CRISPR スクリーニング¹の手法により、ヒトタンパク質をコードするすべての遺伝子をそれぞれの細胞で欠損させ、非最適コドンを多く含むレポーターの発現を選択的に増加させる遺伝子を網羅的に探索しました。この結果、非最適コドンを多く含むレポーターの発現抑制に寄与する遺伝子として、RNA 結合タンパク質である DHX29 を同定しました。2 万種類存在するヒトの mRNA の非最適コドンを含む割合は様々です。RNA シークエンシングを用いてヒト細胞における mRNA の発現量を網羅的に解析したところ、DHX29 を欠損したヒト細胞株では非最適コドンを多く含む mRNA の量が野生型細胞と比べて増加し、またその安定性が増加していることが明らかになりました。これらの結果から、DHX29 は非最適コドンを多く含む mRNA の分解に寄与することが示唆されました。

次に、この制御の背景にある分子機構を明らかにするため、DHX29 と結合するタンパク質を質量分析により網羅的な同定を試みました。その結果、タンパク質合成装置である 80S リボソーム²を構成する多くのタンパク質と結合することがわかり、DHX29 がリボソームと共役して機能することが示唆されました。そこで、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析を行ったところ、DHX29 は翻訳中の 80S リボソームと直接結合していることが明らかになりました。特に DHX29 の dsRBD と呼ばれる領域が、アミノアシル tRNA がリボソームに取り込まれる A サイト³の入口に結合していることがわかりました（図1）。さらにこの結合は、アミノアシル tRNA を運ぶ複合体が A サイトに入っていない、すなわち A サイトが空の状態のときにのみ生じる構造であることが示されました。また、DHX29 の変異体を用いた解析から、dsRBD を介したリボソームとの結合が、非最適コドンを多く含む mRNA の発現抑制に重要であることがわかりました。さらに、DHX29 に結合しているリボソーム上で翻訳されているコドンを解析したところ、A サイトで非最適コドンを翻訳しているリボ

ソームに、DHX29 がより強く結合することが明らかになりました。

加えて、DHX29 がどのように mRNA の発現抑制を引き起こすのか解析した結果、GIGYF2・4EHP タンパク質複合体と DHX29 が結合することを見出しました。GIGYF2・4EHP 複合体は、翻訳抑制や mRNA 分解に関与することが知られています。次に、GIGYF2 や 4EHP の発現を抑制した細胞を作製し解析を行うと、これらの細胞では、DHX29 の発現を抑制した細胞と同様に、非最適コドンを多く含む mRNA の発現が増加することがわかりました。一方で、DHX29 と 4EHP の両方の発現を同時に抑制しても、単独の機能抑制時と比べて非最適コドンを多く含む mRNA の発現が増加しなかったことから、両者は同一の経路で機能していることが示唆されました (図 5)。

以上の結果から、ヒト細胞において DHX29 は 80S リボソームの A サイト近傍に結合し、非最適コドンの翻訳を感知する「センサー」として機能するとともに、GIGYF2・4EHP 複合体を呼びよせることで、非最適コドンを多く含む mRNA の発現を抑制することが明らかになりました。

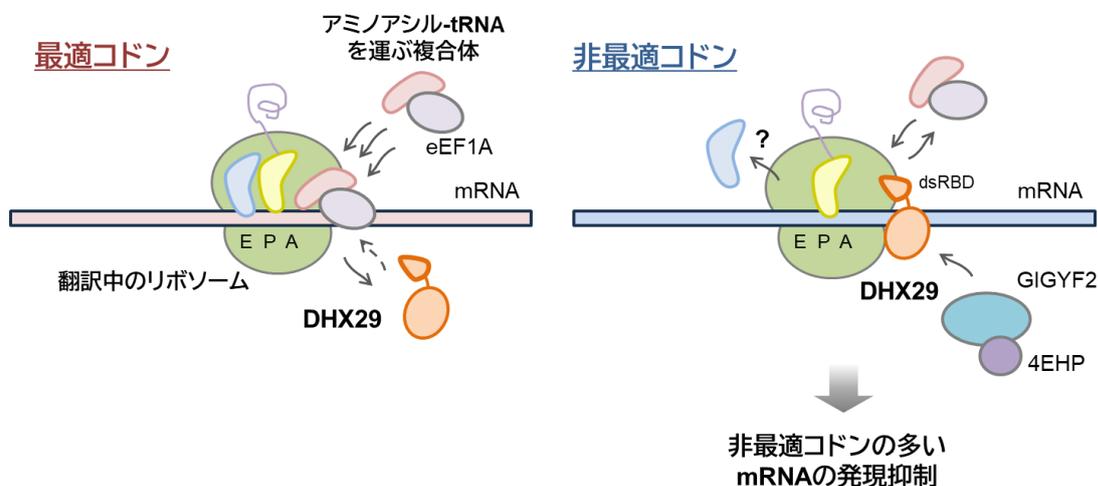


図 5 DHX29 を介した非最適コドンを多く含む mRNA の発現抑制機構

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、コドンという遺伝暗号の使い分けを認識し、遺伝子発現を制御する新たな分子機構を明らかにしました。これまで高等生物の mRNA 制御は、mRNA の中でもタンパク質をコードしていない 3' もしくは 5' 非翻訳領域に存在する制御配列や構造、mRNA の化学修飾を通じてなされていると考えられてきました。本研究は、これまで十分に理解されていなかった、mRNA タンパク質コード領域のコドンを取り巻く分子機構の理解において重要な足掛かりとなるものであり、基礎生物学的に意義の大きい発見と考えられます。

このような同義コドンに基づく mRNA 制御は、個々の遺伝子にとどまらず、細胞内の遺伝子発現全体に広範な影響を及ぼすと考えられます。そのため本研究の成果は、細胞の恒常性維持や分化など、様々な生命現象に密接に関与する可能性があり、新たな制御機構の理解につながることが期待されます。加えてがんにおいて DHX29 の変異が見つかっており、このような疾患の発症と関連する可能性もあります。今後 DHX29 の機能や制御機構をより詳細に解析することで、同義コドンを介した遺伝子発現制御の全体像の解明が進むとともに、疾患発症メカニズムの理解にも貢献することが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 JP18H05278、JP23H00402、JP25H01318、JP20K22737、JP21K15372、JP23H04777、JP24K20704、JP25H01857、JP20F20115、JP21H05281、JP23K05674、JP25H01428、JP25H01441、JP23K14173、JP23KJ2178、JP25K18805、日本医療研究開発機構 (AMED) JP21ae0121030h0001、JP256f0137002、JP24gm1410001、JP22fk0108570、科学技術振興機構 創発的研究支援事業 JPMJFR2317、JPMJFR214L、日本学術振興会 研究拠点形成事業 JPJSCCA20240006、日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) J221540001、武田科学振興財団 医学系研究助成、持田記念医学薬学振興財団助成金、科学技術振興機構 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2110 などの一環で行われました。

<用語解説>

***1 CRISPR スクリーニング:** 多数の遺伝子欠損細胞を網羅的に作出し、その細胞集団の中で特定の表現型を示す細胞を調べることで、その表現型の発現に寄与する遺伝子群を一挙に同定できるスクリーニング手法。CRISPR/Cas9 システムを用いることで、多数の遺伝子欠損細胞を効率よく一括して作製できる。

***2 80S リボソーム:** 細胞内で mRNA 上のコドンを読み取り、アミノ酸をつなげてタンパク質を合成する装置。ヒトなどの真核生物では 40S と 60S の 2 つの主要な構成要素からなり、その全体を 80S リボソームと呼ぶ。新たな tRNA が運び込まれてくる部分を A サイト、合成中のタンパク質鎖を結合した tRNA が保持される部分を P サイト、役割を終えた tRNA がリボソームから離れる部分を E サイトという (図 4)。

***3 A サイト:** タンパク質合成の過程で、次に組み込まれるアミノ酸を運ぶ tRNA (アミノアシル tRNA) が結合するリボソームの部位。A サイトの入口で、翻訳伸長因子 eEF1A と複合体を形成したアミノアシル tRNA は mRNA のコドンに対応しているかどうかの選択を受ける。正しく対応しているアミノアシル tRNA のみが A サイトに取り込まれる。

<研究者のコメント>

今回の研究では、その正体が不明であったヒト細胞における非最適コドンを認識する仕組みを明らかにすることができました。コドンの使い分けを介した mRNA の制御機構は、免疫システムを始め様々な生体機能に関わる事が考えられます。加えて、本機構は、近年注目されている RNA 創薬の設計においても重要であり、本研究の成果は将来的に医学分野への応用にもつながると期待されます。また今後は、コドンを取り巻く分子機構が生体においてどのような役割を果たすのか、さらに明らかにしていきたいと考えています。(吉永正憲、竹内理)

<論文タイトルと著者>

タイトル: Human DHX29 detects non-optimal codon usage to regulate mRNA stability (ヒト DHX29 は非最適コドンを認識し mRNA 分解を制御する)

著者: Fabian Hia †, Yitong Wu †, 吉永 正憲 †*, 後藤 桜子 †, 岩崎 わかな, 今見 考志, 藤 博貴, Peixun Han, Ting Cai, 大平 高之, 深尾 亜喜良, Daron M. Standley, 七野 悠一, 竹川 真己, 藤原 俊伸, 鈴木 勉, 岩崎 信太郎, Michael C. Bassik, 伊藤 拓宏*, 竹内 理* († co-first author, *corresponding author)

掲載誌: *Science* DOI: 10.1126/science.adw0288