

リボソーム自身による遺伝子発現制御の解明

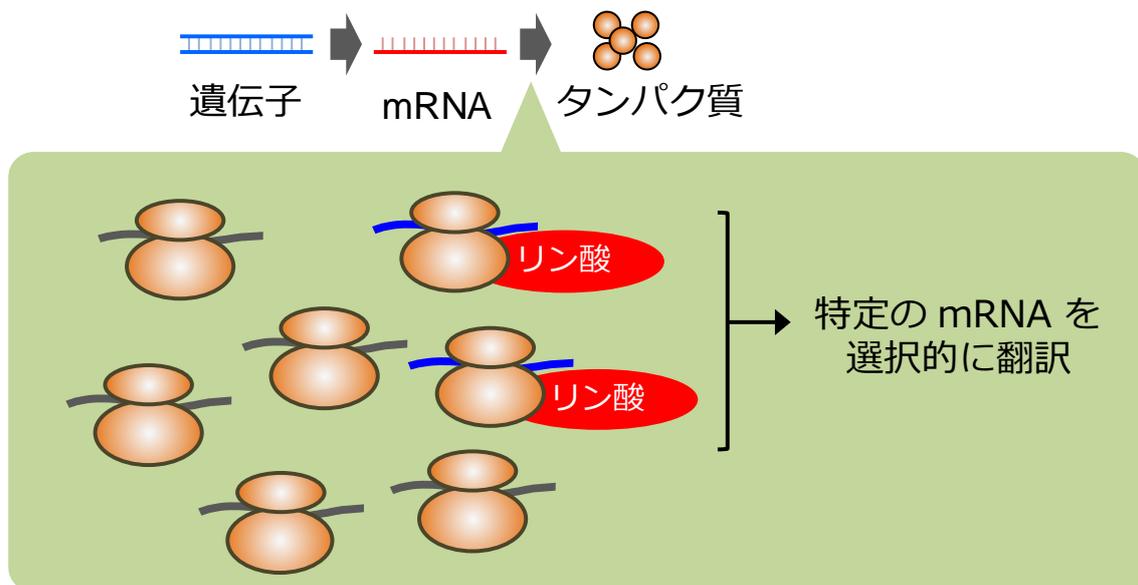
—リボソームのリン酸化状態に依存した翻訳制御—

概要

京都大学大学院薬学研究科 今見考志 特任助教（研究当時：マックスデリュブリック分子医学センター）、石濱泰 同教授の研究グループは、マックスデリュブリック分子医学センター（ドイツ）と共同で、これまで単にタンパク質を合成する翻訳装置として考えられていたリボソームが、自身も翻訳制御に積極的に関わることを明らかにしました。

遺伝子発現は、遺伝子から mRNA への転写、mRNA からタンパク質への翻訳、さらに mRNA やタンパク質の分解から成る複数のステップによって制御されています。これまでマイクロ RNA や RNA 結合タンパク質といったトランス因子がこの遺伝子発現制御に関与していることが知られていました。本研究では、質量分析装置や次世代シーケンサーを用いて、これらの因子に加えてリボソーム自身が遺伝子発現制御の一連のステップに関わっていることを明らかにしました。具体的には、細胞周期に応じてリボソームがリン酸化を受けることで、特定の mRNA を選択的に翻訳またはその制御を行っていることを突き止めました。本研究成果は、生物にとって最も本質的かつ重要なイベントである遺伝子発現において、複数のレイヤーからなる複雑な制御機構が存在することを示唆しています。

本成果は、2018年9月14日に米国の国際学術誌「Molecular Cell」にオンライン掲載されました。



図： リボソームを介した遺伝子発現制御

有糸分裂期にリン酸化を受けたリボソームは特定の mRNA を選択的に翻訳し、タンパク質合成を行う。

1. 背景

リボソームは RNA とタンパク質からなる複合体で、mRNA の配列を基にタンパク質を翻訳する分子機械です。これまでリボソームは、単純にタンパク質を合成するだけの静的な翻訳装置としてみなされてきました。しかし、Mauro らが 2002 年に“リボソームフィルター仮説”を提唱し、リボソームの化学修飾や結合タンパク質を介して、特定の mRNA を認識し、選択的に翻訳を誘導している可能性があるかと主張しました (Mauro and Edelman, PNAS 2002)。最近、技術の進歩とともに、実際に特殊なリボソーム (例えば、構成タンパク質が異なるリボソーム) が存在するエビデンスがでてきました (総説 Xue and Barna, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2012 参照)。一方、リボソームは多数の翻訳後修飾を受けることは知られていますが、これらが翻訳を制御しているのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、生化学的分離法や質量分析法、RNA シーケンシング法を組み合わせることで、翻訳活性を有するリボソームに結合するタンパク質やリン酸化修飾を系統的に同定することに成功しました。さらに、リボソームタンパク質の一つである RPL12/uL11 のリン酸化が、細胞周期依存的に制御されること、有糸分裂期に発現している mRNA を選択的に認識し翻訳することを明らかにしました。今回初めて、哺乳類細胞でリン酸化リボソームが翻訳に関与することを示しました。

3. 波及効果、今後の予定

今回の成果では、リボソームを介した新たな遺伝子発現制御の存在を明らかにしました。また、リボソームはリン酸化のみならずアセチル化、メチル化といった多数の修飾も受けることから、これらの修飾もリボソームの翻訳を制御している可能性があります。一方で、このような特殊リボソームが細胞内の活動においてどれくらい重要で寄与しているのかは依然不明であり、今後の研究の展開に期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、マックスデリュブリック分子医学センターの支援を受けて実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Phosphorylation of the ribosomal protein RPL12/uL11 affects translation during mitosis (リボソームタンパク質 RPL12/uL11 のリン酸化は有糸分裂時の翻訳を制御する)

著者 : Koshi Imami, Miha Milek, Boris Bogdanow, Tomoharu Yasuda, Nicolai Kastelic, Henrik Zauber, Yasushi Ishihama, Markus Landthaler, Matthias Selbach

掲載誌 : Molecular Cell DOI : 10.1016/j.molcel.2018.08.019