



令和元年 6 月 26 日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

神経変性疾患の発症機構理解に光！ —細胞をタンパク質の凝集から守る新しい仕組みを解明—

【発表のポイント】

- 研究グループは、合成途上の異常タンパク質をリボソームから解離させて分解に導く新しい品質管理の詳細な仕組みを解明した。
- 品質管理機構に異常が生じると、細胞にタンパク質凝集体が蓄積し、特にミトコンドリアの著しい機能低下が観察された。
- タンパク質凝集やミトコンドリア機能の破綻に起因する神経変性疾患や様々な疾患の治療薬の開発に貢献すると期待される。

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の井澤俊明助教、稲田利文教授、北海道大学大学院農学研究院の山下由衣助教、ドイツミュンヘン大学の蘇婷(博士課程院生)、Walter Neupert 教授、Roland Beckmann 教授らのグループは、様々な疾患の原因となる異常タンパク質を分解する品質管理の詳細な分子機構を解明しました。

細胞内で生じるエラーによりリボソームが異常停滞すると、合成途上の異常なタンパク質が作られます。細胞には、このような異常タンパク質をリボソームから解離させて分解する品質管理機構が備わっています。しかし、停滞したリボソームから異常タンパク質を解離させる詳細な分子機構は不明でした。

研究グループは、クライオ電子顕微鏡を用いたタンパク質の構造解析と生化学的手法を組み合わせ、新規の品質管理因子 Vms1 と Arb1 が協調して tRNA の分子内切断を行い、異常タンパク質を解離させる詳細な分子機構を解明しました。また、この品質管理システムが破綻すると異常タンパク質が凝集体を形成し、特にミトコンドリア機能の著しい機能低下を引き起こすことを見出しました。

細胞の持つ新たな品質管理の仕組みが分子レベルで解明され、タンパク質凝集やミトコンドリア機能の破綻に起因する遺伝病や様々な疾患の治療薬の開発に貢献すると期待されます。

この研究成果は、**Nature** 誌の掲載（2019年6月27日）に先立ち、オンライン版にて6月12日に公開されました。

本研究は文部科学省科学研究費補助金（若手研究、新学術領域研究「新生鎖の生物学」、基盤研究A）により支援されました。

【詳細な説明】

正確なタンパク質合成は生命現象の根幹であり、その破綻は異常タンパク質の蓄積を引き起こし、細胞機能の異常や様々な疾患の原因となります。細胞の保持する品質管理機構（注1）は、異常タンパク質を排除することにより細胞の機能を正常に保っています。

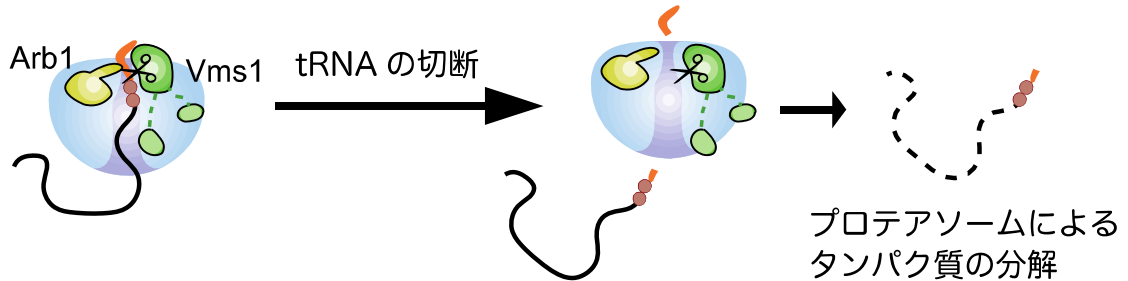
タンパク質はmRNA（注2）を鋳型にしたリボソーム（注3）による翻訳反応によって合成されます。タンパク質合成途中のエラーによる翻訳停止はタンパク質の機能の重大な欠陥を引き起こすため、品質管理機構によって認識され排除される必要があります。研究グループでは、翻訳停止に起因する品質管理機構を世界に先駆けて発見し分子機構の解明を進めてきました。合成途上の異常タンパク質は、分解の目印となるCATテイル（注4）がRqc2により付加され、ユビキチン化（注5）を受け、リボソームから解離した後にプロテアソーム（注6）によって迅速に分解されます。この品質管理機構はRibosome Quality Control (RQC)とよばれています。RQCにおけるリボソームからのタンパク質の解離にはVms1が関与することが知られていますが、その詳細な分子機構は不明でした。

今回、研究グループはクライオ電子顕微鏡を用いた解析により、Vms1 とリボソーム大サブユニット（注3）の複合体の構造を解明することに成功し、同時に、複合体に含まれる新たな品質管理因子 Arb1 を発見しました。構造情報を元に解析を進めた結果、Vms1 と Arb1 が協力して tRNA（注7）を切断し、それにより合成途上のタンパク質をリボソームから解離させ、分解に導くことを解明しました。また、Vms1 によるタンパク質の解離反応が、CAT テイル付加の制御にも重要な役割を担っていることを解明しました。Vms1 の tRNA 切断活性に異常が生じると、本来、分解の目印として機能する CAT テイルの付加が異常に亢進し、タンパク質の凝集を引き起こすことを見出しました。特に、エネルギー産生をはじめ老化や疾患とも密接に関わるミトコンドリアにおいてタンパク質の顕著な凝集が観察され、ミトコンドリアの機能が破綻することが明らかになりました。

今回の研究成果により、合成途上の異常タンパク質の凝集を抑制して分解へと導き、細胞の機能を守る仕組みの詳細な分子機構が解明されました。タンパク質凝集やミトコンドリア機能の破綻は、アルツハイマー病（注8）やパーキンソン病（注9）などの神経変性疾患の原因になると考えられており、今回の発見はこれらの疾患の発症機構の理解につながる重要な発見です。

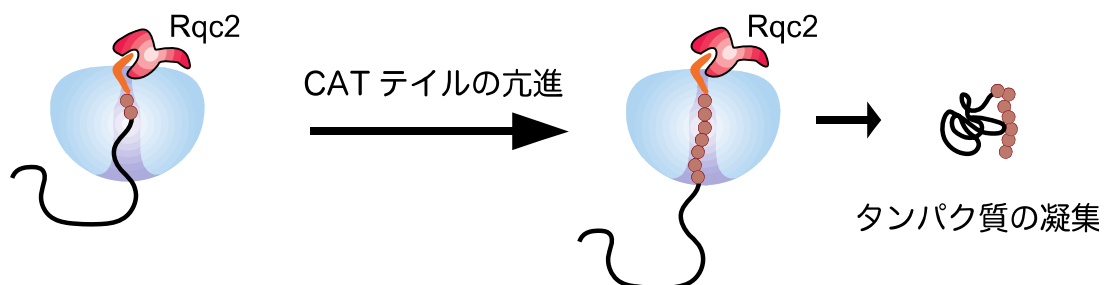
【図 1】

正常な細胞



【図 2】

Vms1 欠損細胞



【図 1】

リボソーム大サブユニット上において、Vms1 と Arb1 は協力して tRNA を切断し、合成途上の異常タンパク質をリボソームから解離させる。解離したタンパク質はプロテアソームにより分解される。

【図 2】

Vms1 の欠損細胞においては、合成途上の異常タンパク質のリボソームからの解離が遅れ、Rqc2 による CAT テイルの付加が異常に亢進する。CAT テイルの伸長したタンパク質は凝集体を形成し、細胞機能の破綻を引き起こす。

【論文題目】

“Structure and function of Vms1 and Arb1 in RQC and mitochondrial proteome homeostasis”

邦訳「RQC とミトコンドリア恒常性における Vms1 と Arb1 の構造と機能」
Nature.

2019 Jun 12.

doi: 10.1038/s41586-019-1307-z

Su, T.#, Izawa, T.#, Thoms, M., Yamashita, Y., Cheng, J., Berninghausen, O., Hartl, U., Inada, T., Neupert, W.* and Beckmann, R.* (#Equal contribution)

この研究成果は、Nature 誌の掲載（2019年6月27日）に先立ち、オンライン版にて6月12日に公開されました。（doi: 10.1038/s41586-019-1307-z）

【用語解説】

- 注1 品質管理：異常な遺伝子産物を認識し分解することで、遺伝子発現の正確性を保証するシステム。
- 注2 mRNA：メッセンジャーRNAの略で日本語では伝令RNA。タンパク質合成の設計図となる遺伝情報を持つRNA。
- 注3 リボソーム：mRNAの持つ遺伝情報に従ってアミノ酸同士を結合させ、タンパク質を合成する装置。大サブユニットと小サブユニットから成り、タンパク質とRNAから構成される巨大な複合体である。
- 注4 CATテイル：合成途上の異常タンパク質に付加される、複数のアラニンとスレオニンを含んだ配列。タンパク質の分解の目印として機能する。
- 注5 ユビキチン化：ユビキチンは76アミノ酸からなる低分子タンパク質である。ユビキチンが他のタンパク質のリジン残基に共有結合で付加されると、タンパク質の活性を制御したりプロテアソームによって認識され分解されたりする。
- 注6 プロテアソーム：ユビキチン化された異常タンパク質を分解する因子。複数のタンパク質が集合して出来る複合体である。
- 注7 tRNA：トランスファーRNAの略で日本語では運搬RNA。tRNAは1つのアミノ酸と結合し、タンパク質合成中のリボソームに運ばれ、タンパク質合成に必要なアミノ酸を供給する。
- 注8 アルツハイマー病：認知症の1つで、60-70%をしめる。認知機能低下、人格の変化を主な症状とする。
- 注9 パーキンソン病：主にドーパミン産生細胞の減少によりおこる神経変性疾患。

【研究費】

本研究は文部科学省科学研究費補助金（若手研究、新学術領域研究「新生鎖の生物学」、基盤研究A）により支援されました。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科

担当 井澤俊明

電話 022-795-6874,-6876

E-mail: toshiaki.izawa.e3@tohoku.ac.jp

担当 稲田利文

電話 022-795-6874,-6876

E-mail: tinada@tohoku.ac.jp