

解禁日時:平成 28 年 11 月 10 日(木)午後 7 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 11 月 9 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

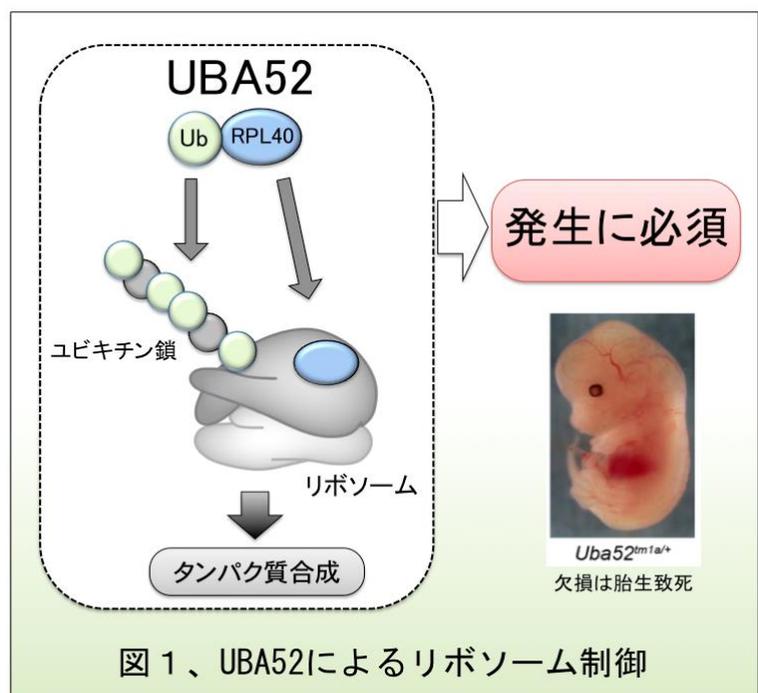
「タンパク質合成の場であるリボソームを2つの作用で制御する遺伝子を発見」 — 新規がん治療法開発への期待 —

【ポイント】

- リボソームはすべての生物に不可欠なタンパク質合成機構です。
- リボソームを2つの作用で制御する遺伝子(UBA52)を発見しました。
- UBA52 遺伝子から作られる 1 種類のタンパク質が2つに分かれ、異なる作用部位でリボソームを制御していることを明らかとしました。
- 抗がん剤としてタンパク質合成阻害薬の研究が進んでおり、今回リボソーム制御に関する新しい切り口を見いだしたことで、新規がん治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学医学部附属病院消化器内科の大島茂助教、同・渡辺守教授らの研究グループは、ユビキチンコード遺伝子 UBA52 から合成されるタンパク質が2つに切断され、C 末側が RPL40 としてリボソームに組み込まれるとともに、N 末側がユビキチン(Ub)としてリボソームを修飾しタンパク質合成を制御することをつきとめました(図 1)。

この研究は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2016 年 11 月 10 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で発表されます。



【研究の背景】

ユビキチンはプロテアソームによるタンパク質分解に関わる翻訳後修飾系として発見されましたが、近年では多くのシグナル伝達に関与することが知られています。ユビキチンは8kDaの小蛋白でUBA52, UBA80, UBB, UBCの4つのユビキチンコード遺伝子から発現することがわ

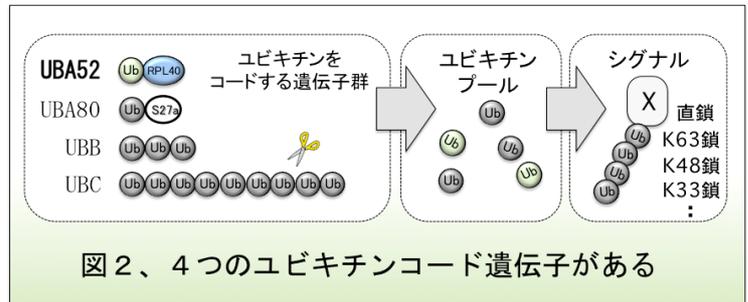


図2、4つのユビキチンコード遺伝子がある

かっておりますが、この4種のユビキチンコード遺伝子の個別機能は不明でした(図2)。研究グループはユビキチン鎖の生理学的機能を検討してきました(Nature 2009, Nature Immunology 2011, 2015)。その知見を発展させるため、今回 UBA52 遺伝子の機能解析を行いました。

【研究成果の概要】

UBA52 遺伝子の生理的機能を明らかにするため UBA52 欠損マウスを作成したところ、このマウスは生まれず、UBA52 が発生に必須と考えられました。分子機構を明らかにするため細胞株を用いて検討すると UBA52 遺伝子から翻訳されたタンパク質はすぐに切断され N 末側ユビキチン(Ub)と C 末側 RPL40 に分離されました。そして UBA52 由来の RPL40 がリボソームに組み込まれると同時に、UBA52 由来のユビキチン(Ub)がリボソームのポリユビキチン鎖形成に関与していることを明らかにしました(図2)。2つのタンパク質に切断されない UBA52 変異体(CR)を作成したところ、この変異体はリボソームに組み込まれないとともにリボソームのポリユビキチン化もできず、UBA52 欠損細胞の表現系を

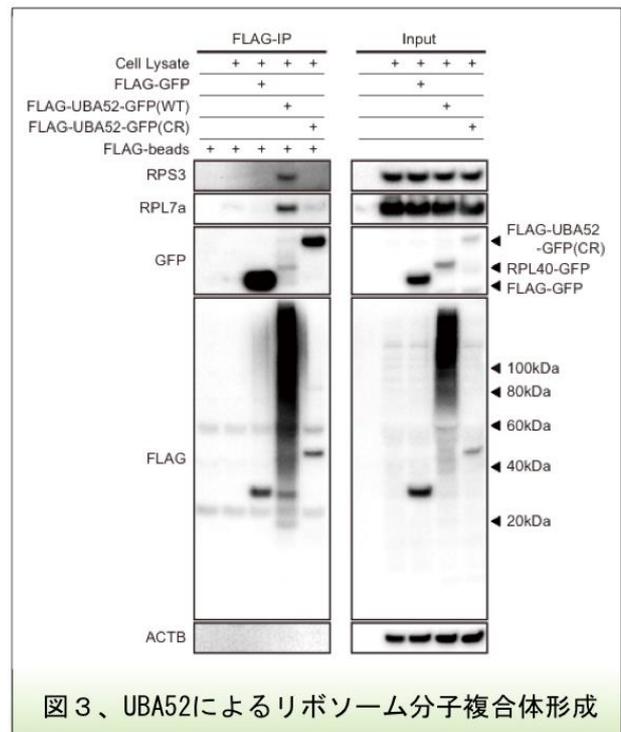


図3、UBA52によるリボソーム分子複合体形成

回復できませんでした。さらに UBA52 欠損細胞ではリボソーム分画のポリユビキチン鎖が減少し、タンパク質合成能も低下していました。今回の発見はリボソームによるタンパク質合成がユビキチン化による制御を受けている可能性を示す新たな知見を提供しました。今後、ユビキチン化されるリボソームタンパクの同定や UBA52 切断酵素の同定によりさらに研究が進展することが考えられます。

【研究成果の意義】

本研究は、ユビキチンコード遺伝子 UBA52 が新しい機序でリボソームを制御することを見いだしました。細菌に対するタンパク質合成阻害薬は抗生物質(テトラサイクリン系、マクロライド系など)として広く医療現場で使用

されています。現在、ヒト細胞に対する rRNA 合成阻害などタンパク質合成を標的とした抗がん剤の開発が進められています。タンパク質合成に関する新たな制御機序を見いだした本研究成果は、がんに対する新たな治療法開発への展開が期待できるものと考えられます。

【用語説明】

※1 リボソーム

リボソームはリボソーム RNA と約 80 種のリボソームタンパク質(RP)、さらには形成過程で働く 200 種以上の調節因子により厳密に制御され構築されています。真核生物では 40S サブユニットと 60S サブユニットを形成し、遺伝情報に基づいたタンパク質合成を行っています。

※2 ユビキチン(Ub)

ユビキチン修飾系は、タンパク質であるユビキチンを付加することにより、細胞内でタンパク質の機能を制御する翻訳後修飾系です。ユビキチンは4種類のユビキチンをコードする遺伝子(UBB,UBC,UBA52,UBA80)から作られています。ユビキチンが直鎖状“head-to-tail”に3つ結合した UBB 遺伝子, 9 つ結合した UBC 遺伝子、ユビキチン 1 分子とリボソームタンパクとがハイブリッドした UBA52 遺伝子および UBA80 遺伝子の4つです(図2)。ユビキチンは 8kDa の小蛋白で細胞内にプールとして蓄えられています。必要に応じて別のユビキチン分子と次々と結合しポリユビキチン鎖を作って機能しています。標的タンパク質に修飾される K48 結合型ポリユビキチン鎖はプロテアソームによる分解に関与し、K63 結合型や直鎖型などのポリユビキチン鎖はシグナル伝達に関与することなどが知られています。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学医学部附属病院
消化器内科 大島 茂(オオシマ シゲル)
渡辺 守(ワタナベ マモル)
TEL:03-5803-5877 FAX:03-5803-0268
E-mail:soshima.gast@tmd.ac.jp
E-mail:mamoru.gast@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp