



PRESS RELEASE (2023/04/21)

横紋筋特異的なリボソームを発見

—心機能に必要な翻訳伸長ダイナミクスを調節する—

ポイント

- ① リボソームサブユニット RPL3 の類似遺伝子である RPL3L は心臓や骨格筋に特異的に発現する。
- ② RPL3L を含むリボソームが欠損した心臓では心臓の収縮に関わる遺伝子の翻訳ダイナミクスが乱れることを見出した。
- ③ 横紋筋特異的なリボソームによる翻訳制御機構の理解は拡張型心筋症などの治療に繋がることが期待される。

概要

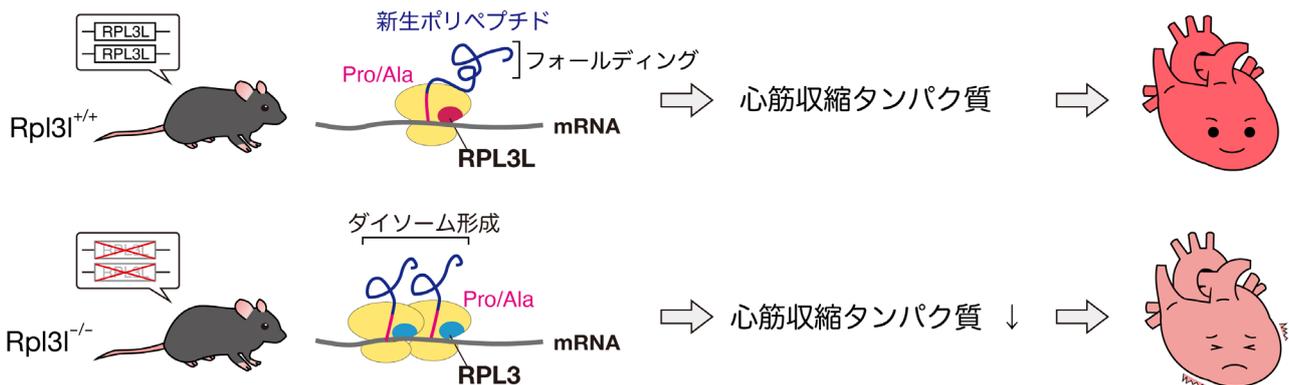
タンパク質の翻訳とは、DNA から mRNA (※1) に写し取られた遺伝情報をもとに、タンパク質を産生する過程です。リボソームはこの翻訳を担う複合体であり、約 80 種類のリボソームタンパク質と 4 種類のリボソーム RNA から構成されます。リボソームの構成はどの細胞や組織においても同じであると考えられていましたが、近年の研究により、異なる構成を持つリボソームが存在することが明らかになってきていました。

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、松本 有樹修 准教授、白石 千瑛 大学院生、市原 知哉 研究員、理化学研究所開拓研究本部の岩崎 信太郎 主任研究員らの研究グループは、横紋筋特異的に存在するリボソームを発見し、心機能に必要なタンパク質の翻訳を制御していることを見出しました。

リボソームサブユニット RPL3 の類似遺伝子である RPL3L は心臓と骨格筋に特異的に発現していました。そこで RPL3L を含む横紋筋特異的なリボソームの生理的役割を解明するために RPL3L ノックアウトマウスを作製したところ、このマウスでは心臓の収縮力が低下していることがわかりました。RPL3L が欠損した心臓では、翻訳伸長ダイナミクス (※2) が乱れており、リボソームの衝突 (※3) 頻度が増加していることが明らかになりました。これにより心筋収縮に関与するタンパク質の発現量が減少し、心臓の収縮力の低下が生じたと考えられます。

近年、ヒトの心房細動や小児期の拡張型心筋症患者などで RPL3L の遺伝子変異が報告されたことから、この組織特異的な翻訳制御機構の理解はこれら疾患の治療に繋がることが期待されます。

本研究成果は英国の雑誌「Nature Communications」に 2023 年 4 月 20 日 (木) 午後 6 時 (日本時間) に掲載されました。



RPL3L を含むリボソームは心臓に必要な翻訳制御を調節する

【研究の背景と経緯】

リボソームはタンパク質を合成する翻訳の過程において必須の複合体です。近年の研究によって、リボソームの構成や修飾の違いが翻訳の特異性を生むことが明らかとなっており、「Ribosome heterogeneity (※4)」といった新しい概念が提唱されています。そこで我々は、組織間においてもこの「Ribosome heterogeneity」が存在するのではないかと考えました。組織特異性を持つリボソームタンパク質のスクリーニングを行ったところ、RPL3L が心臓と骨格筋にのみ発現していることを見出しました。また、心房細動や拡張型心筋症の患者で RPL3L の変異が報告されていたことから、RPL3L は心機能に重要なタンパク質であることが示唆されました。しかし、これまで RPL3L を含むリボソームの解析がされておらず、RPL3L の生理的意義についてはまだわかっていませんでした。

【研究の内容と成果】

まず、私たちは RPL3L ノックアウトマウスを作製しました。RPL3L ノックアウトマウスは野生型のマウスと比較して、体重や見た目の違いはありませんでしたが、心エコー解析を行うと、心臓の収縮能が低下していることがわかりました (図 1)。

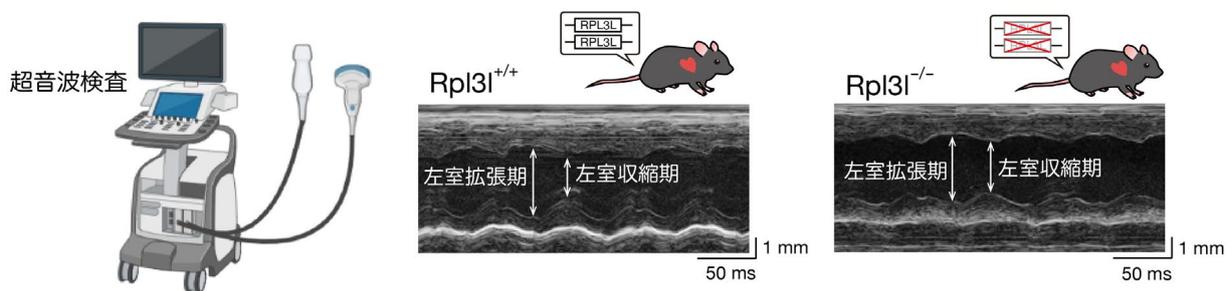


図 1 RPL3L ノックアウトマウスは心臓の収縮能が低下する

次に、RPL3L の欠損が心臓の翻訳ダイナミクスにどのような影響を与えているのかについて明らかにするために、野生型および RPL3L ノックアウトマウスの心臓を用いて Ribo-seq(ribosome profiling)を行いました。Ribo-seq はリボソームが結合する mRNA 領域を抽出し、次世代シーケンズ解析を行うことで、リボソームが mRNA 上のどこを翻訳しているのかを詳細に知ることができます。Ribo-seq 解析により、RPL3L を欠損した心臓では mRNA 上のプロリンやアラニンのコドンにおいて翻訳速度の遅延がおきていることが明らかになりました。さらに、翻訳速度に異常が見られた遺伝子は心臓の収縮に関連する遺伝子が多いことがわかりました。最近の研究により、翻訳速度の異常はタンパク質のフォールディング異常や翻訳品質管理機構による新生ポリペプチドの分解を引き起こし、タンパク質量の減少に繋がることがわかっています。実際に RPL3L ノックアウトマウスの心臓において質量分析を行うことにより、翻訳速度に異常が見られた心収縮に関わるタンパク質の存在量が減少していることが明らかになりました。この結果から、RPL3L を含む横紋筋特異的リボソームが、心機能に関与する遺伝子の翻訳ダイナミクスとそのタンパク質量を調節していることがわかりました。

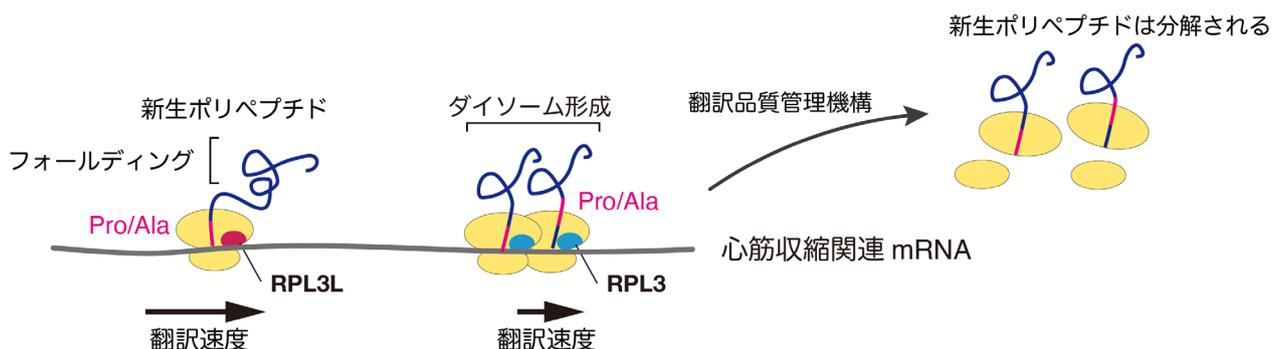


図 2 RPL3L が欠損すると、心機能に関与する mRNA の翻訳伸長が異常になる

【今後の展開】

RPL3L を含むリボソームの翻訳ダイナミクスについての理解を深めることができれば、拡張型心筋症や心房細動の患者で報告された RPL3L の遺伝子変異がどのように作用して心疾患を引き起こしているのについて解明され、将来的にそれら疾患の治療に繋がることが期待されます。

【用語解説】

(※1) 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 です。その遺伝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びます。

(※2) 翻訳伸長ダイナミクス：mRNA はリボソームによってタンパク質に翻訳されますが、リボソームは翻訳速度を適切に変化させながら翻訳を行なっています。翻訳速度の異常はタンパク質が適切にフォールディングできなくなったり、リボソームの衝突が起きたりします。

(※3) リボソーム衝突：なんらかの原因で翻訳リボソームが mRNA 上で停滞すると、後続の翻訳リボソームが衝突してしまいます。リボソームが衝突すると翻訳を正常に進められないため、翻訳品質管理機構によって衝突が解消され、合成中のタンパク質は分解されてしまいます。

(※4) Ribosome heterogeneity：リボソームの構成は全て均一なものであると考えられていましたが、近年の解析によりリボソームの組成や翻訳後修飾は多様であることが分かっています。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP20H05928, JP18H05215）、AMED (21wm0425002) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：RPL3L-containing ribosomes determine translation elongation dynamics required for cardiac function

著者名：Chisa Shiraishi, Akinobu Matsumoto, Kazuya Ichihara, Taishi Yamamoto, Takeshi Yokoyama, Taisuke Mizoo, Atsushi Hatano, Masaki Matsumoto, Yoshikazu Tanaka, Eriko Matsuura-Suzuki, Shintaro Iwasaki, Shouji Matsushima, Hiroyuki Tsutsui, Keiichi I. Nakayama

DOI：10.1038/s41467-023-37838-6

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

TEL：092-642-6815 FAX：092-642-6819

Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL：050-3495-0247

Mail：ex-press@ml.riken.jp