

News Release



令和2年12月8日

タンパク質合成装置リボソームが持つ触手のはたらきの可視化に成功！

金沢大学ナノ生命科学研究所の今井大達日本学術振興会特別研究員，古寺哲幸教授，新潟大学理学部内海利男名誉教授の共同研究グループは，タンパク質合成装置リボソーム（※1）の構成成分の一つである触手タンパク質複合体「ストーク（※2）」の動きとはたらきの一端を可視化することに世界で初めて成功しました。

あらゆる生命活動の中心を担うタンパク質は，リボソームという多分子集合体のはたらきによって合成されます。リボソームが素早く正確にタンパク質を合成するには翻訳因子（※3）と呼ばれるリボソーム結合タンパク質を必要としますが，さまざまな分子が混在する細胞内において，翻訳因子がどのようにリボソームに効率よく結合しタンパク質合成をスムーズに進行させるのかについて，明らかにされていませんでした。

本研究グループは，高速原子間力顕微鏡（高速 AFM，※4）を用いて，タンパク質合成反応速度に決定的な役割を果たすリボソームのストークの動きを観察しました。その結果，ストークは複数の触手様部位を用いておのおのの翻訳因子を受容し，リボソーム近傍に翻訳因子をかき集めることで，翻訳因子の局所濃度を上昇させていることを明らかにしました。

この知見は，リボソームがタンパク質を合成する根本原理の解明に貢献するとともに，癌やウイルス感染といったリボソームが関わる病気などの研究への波及効果が期待できます。

本研究成果は，2020年12月7日（米国東部時間）に米国科学雑誌「*Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*（米国科学アカデミー紀要）」のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

mRNA の遺伝情報に従いアミノ酸を連結させタンパク質を作る過程（翻訳）は、巨大分子集合体であるリボソームにさまざまなリボソーム結合タンパク質（翻訳因子）が作用して進行する生体内で最も複雑な反応系の一つです。新潟大学の内海名誉教授らはこれまで、タンパク質合成反応の進行に決定的な役割を果たすリボソーム構成成分として触手タンパク質複合体「ストーク」を見だし、以前新潟大学大学院生であった今井氏らと共にその構造と機能について研究を進めてきました。これまでの研究結果から、古細菌の触手タンパク質 aP1 と触手タンパク質 aP0 は $aP0 \cdot (aP1)_2 \cdot (aP1)_2 \cdot (aP1)_2$ の七量体として存在し、各触手タンパク質はさまざまな翻訳因子と直接結合することでタンパク質合成を促進することが明らかとなっていました。一方で、リボソーム上の触手タンパク質複合体は、その柔軟性のため X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡などの強力な構造生物学的手法を用いても解像されず、ストークの動的な作用実態は長らく解明されていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、古細菌リボソームのストークの機能動態の解明に取り組みました。金沢大学が独自に開発してきた高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）を用いることで、これまで解像することが不可能だったリボソーム上の触手タンパク質複合体を初めて可視化し、ストークが少なくとも 2 状態のコンフォメーションをとることを見だしました（図 1）。さらに、ストークがペプチド伸長反応に重要な翻訳因子 aEF2 や aEF1A をリボソームの周囲にかき集め、これらの局所濃度を上昇させた翻訳因子プールを形成することを明らかにしました（図 2）。

このように、リボソームはストークの複数の天然変性領域という触手を伸ばし、その先端部分（C 末端部分）を用いて翻訳因子をかき集めることでタンパク質合成反応を効率よく進めることが明らかとなりました。これらの成果は、さまざまな分子で混雑している細胞内において、リボソームが触手タンパク質複合体を介して効率的に翻訳因子を捕獲していることを示しており、タンパク質合成反応の根本原理の解明に貢献するものです。リボソームが触手タンパク質複合体を用いてタンパク質合成に必要な翻訳因子を集める様子は、鵜匠が多くの鵜を巧みにあやつり獲物である鮎をかき集める「鵜飼い」のようにみえます（図 3）。

【今後の展開】

本研究は、リボソームのストークによって形成される翻訳因子プールの存在を立証し、混雑した細胞内環境においてタンパク質合成という生命の根幹を担う現象が効率よく行われる分子機構の解明に向けた研究を大きく前進させました。この成果は、ヒト細胞内タンパク質はもちろんのこと、細胞に感染したウイルスのタンパク質が合成される仕組みについても新しい理解を提供するものです。今後は EF1A や EF2 以外の翻訳に関わる他のさまざまな因子とリボソームの相互作用を高速 AFM によって可視化することで、翻訳システム全般の仕組みの理解が深まることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（20J00036, 19H03155, 20H00327）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の開発と応用」研究領域における「高速原子間力顕微鏡 1 分子計測のデータ同化による生体分子 4 次元構造解析法の開発」（研究代表者：高田彰二 京都大学理学研究科教授，主たる共同研究者：古寺哲幸）（JPMJCR1762），文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の支援を受けて実施されました。

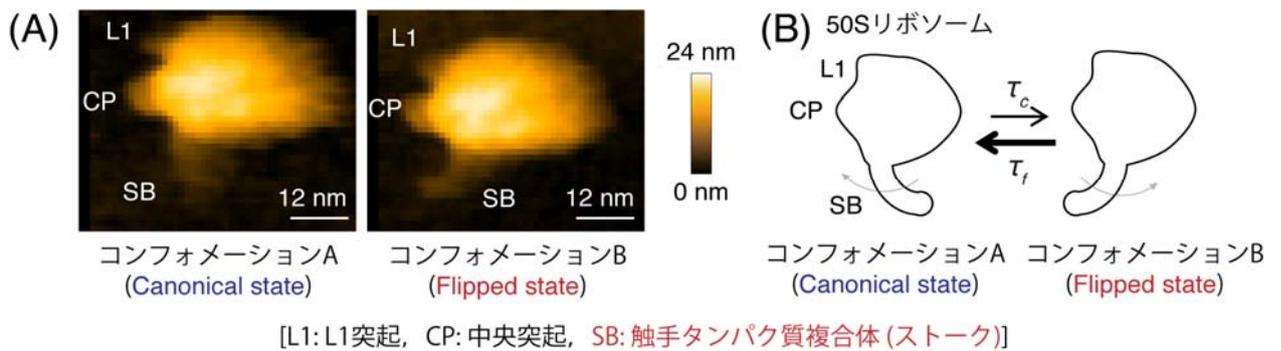


図 1. 高速 AFM によって可視化された触手タンパク質複合体の動態

(A) 超好熱性古細菌 *Pyrococcus furiosus* 由来 50S リボソームの高速 AFM 像

(B) 触手タンパク質複合体の動態のモデル図

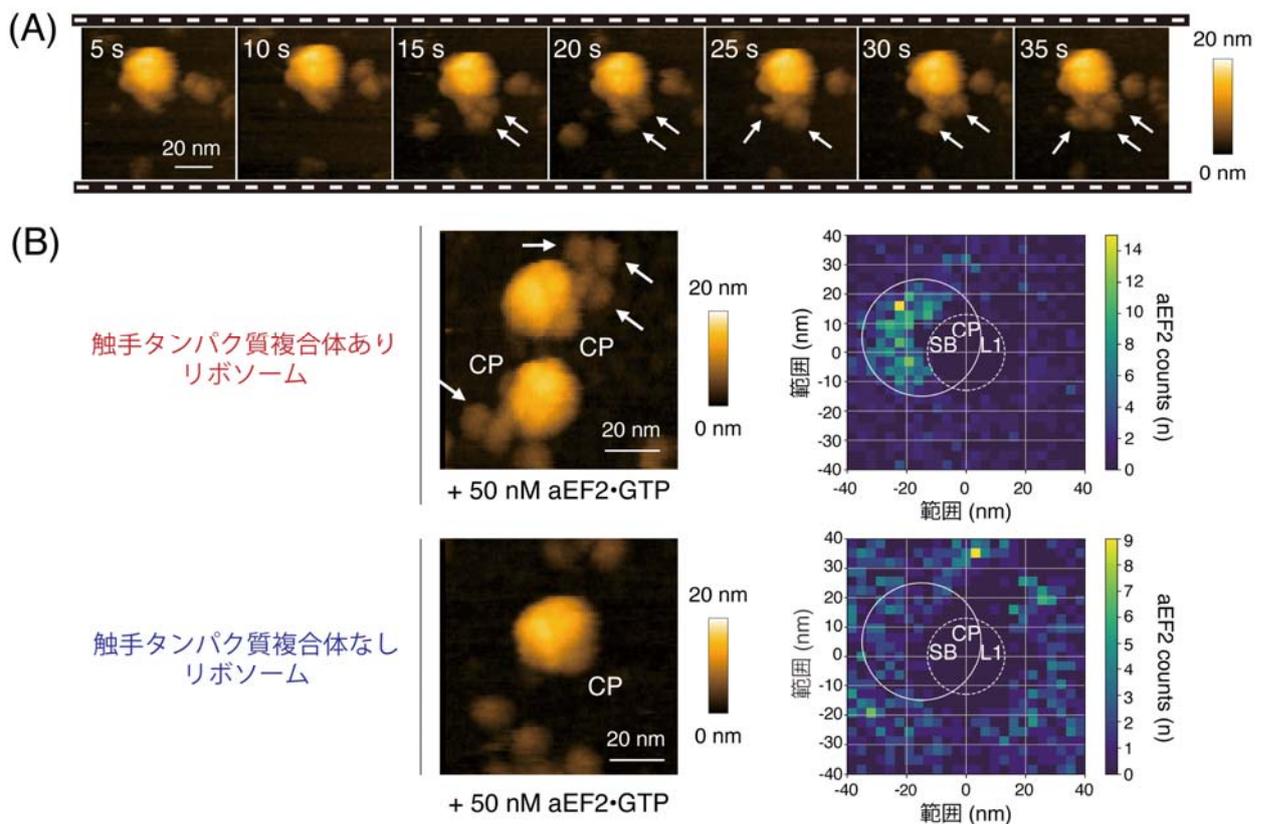


図 2. 触手タンパク質複合体と翻訳因子の相互作用動態

(A) 翻訳伸長因子 EF2 が触手タンパク質複合体に集合していく様子

(B) 触手タンパク質複合体がリボソーム近傍の翻訳因子の局所濃度パターンに影響を及ぼす

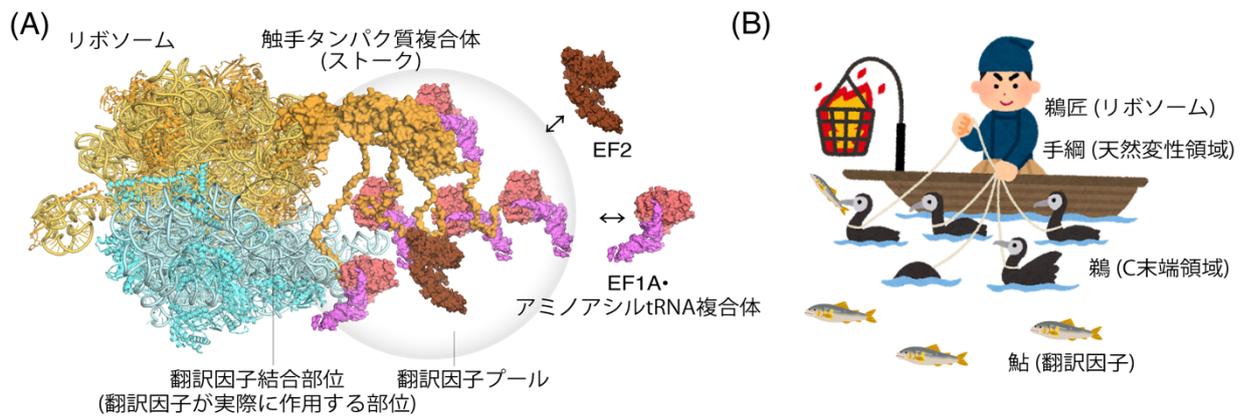


図 3. 本研究のまとめ図

- (A) リボソームは触手タンパク質複合体を介して翻訳因子の局所濃度を上昇させることで、効率よくかつ正確にタンパク質を合成する
- (B) まるで「鵜飼い」のような触手タンパク質複合体のはたらき (イラストは、“いらすとや”からのものを一部改変して使用)

【高速 AFM 動画に関する QR コード】

図 1(A)と図 2(A)に関する高速 AFM で撮影した動画は、以下の QR コードで表示されるリンク先からご覧いただけます。



図 1 (A)



図 2 (B)

【掲載論文】

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America

論文名：Direct visualization of translational GTPase factor pool formed around the archaeal ribosomal P-stalk by high-speed AFM

(古細菌リボソーム P ストーク周囲に形成される GTPase 翻訳因子プールの高速 AFM による可視化)

著者名：Hirotsu Imai, Toshio Uchiumi, Noriyuki Kodera

(今井大達, 内海利男, 古寺哲幸)

掲載日時：2020 年 12 月 7 日 (米国東部時間) にオンライン版に掲載

DOI：10.1073/pnas.2018975117

【用語解説】

※1 リボソーム

全長約 30~40 nm の細胞内粒子であり、すべての生物が持つタンパク質合成装置。大小 2 つのサブユニット (大サブユニット、小サブユニット) から成る。各サブユニットは、リボソーム RNA (rRNA) とリボソームタンパク質から構成される。

※2 ストーク

複数のリボソームタンパク質から構成されるタンパク質複合体であり、リボソームの重要な機能ドメインの一つ。すべての生物が持ち、古細菌ではリボソームタンパク質 aP0 にリボソームタンパク質 aP1 ホモ二量体が三対結合した P ストーク七量体として存在する。aP0 と aP1 の C 末端側には約 60 残基から成る天然変性領域が存在し、これらはリボソームの触手のように振る舞うと考えられている。その高い運動性のため、ストーク全長を含むリボソームの完全な構造モデルはいまだに報告されていない。

※3 翻訳因子

タンパク質合成反応のさまざまな段階でリボソームに結合し、その機能を制御するタンパク質群の総称。アミノアシル tRNA のリボソームへの運搬や、リボソームの転座反応など、その機能は多岐にわたる。GTP (グアニンヌクレオチド三リン酸) に結合し、その加水分解のエネルギーを利用して働く翻訳因子は GTPase 翻訳因子と呼ばれる。

※4 高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）

原子間力顕微鏡（Atomic Force Microscopy: AFM）は探針と試料の間に働く原子間力を元に分子の形状をナノメートル（ 10^{-9} m）程度の高い空間分解能で可視化する顕微鏡。高速 AFM は金沢大学の安藤敏夫特任教授のグループによって開発された超高速で観察できる AFM で、サブ秒（ ~ 0.1 秒）という時間分解能でタンパク質などの生体分子の形状や動態をその周囲の環境を含めて観察することができる。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所 日本学術振興会特別研究員

今井 大達 (いまい ひろたつ)

TEL : 080-1858-9505

E-mail : himai@staff.kanazawa-u.ac.jp

新潟大学理学部 名誉教授

内海 利男 (うちうみ としお)

TEL : 025-262-7029

E-mail : uchiumi@bio.sc.niigata-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所 教授

古寺 哲幸 (こでら のりゆき)

TEL : 076-264-5662

E-mail : nkodera@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学総務部広報室

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

TEL : 076-234-4556

E-mail : nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp

新潟大学広報室 (総務部総務課広報推進係)

TEL : 025-262-7000

E-mail : pr-office@adm.niigata-u.ac.jp