

2023 年度年次報告書
細胞の動的・高次構造体
2021 年度採択研究代表者

松尾 芳隆

東京大学 医科学研究所
准教授

リボソームの交通渋滞を解消するしくみと生理的意義の解明

研究成果の概要

近年、衝突リボソームの蓄積が翻訳ストレスとして感知され、アポトーシスや自己免疫応答などの様々な細胞応答を誘導・促進することがわかってきた。また、衝突リボソームによって形成される交通渋滞を解消する品質管理機構の破綻によって、不良タンパク質の産生だけでなく、過剰なストレス応答が誘導されることも報告されている。一方で、リボソームの交通渋滞を解消する分子機構には多くの謎が残されている。そこで、本研究では、リボソームの交通渋滞が解消される分子機構の解明を進めると同時に、細胞内での新たな生理機能の解明を目指している。

翻訳停滞によってリボソームが衝突すると、品質管理因子である Hel2 によって、衝突リボソームに K63 型のユビキチン鎖が付加され、それが引き金となり、RQT 複合体によってリボソームのサブユニット解離が誘導される。昨年度は、衝突リボソームに形成される K63 型のユビキチン鎖を RQT 複合体が識別する分子機構を明らかにした。

本年度は、衝突リボソームに K63 型のユビキチン鎖ではなく、K48-K63 型の混合ユビキチン鎖という異なるユビキチンコードが形成されることを新たに発見した。また、このユビキチンコードは、K63 型とは異なり、リボソームの解離を負に制御することを見出した。通常、K48 型のユビキチン鎖は、2 つの脱ユビキチン酵素によって除去されるため、品質管理機構の活性は保たれている。しかし、ストレスなどによって、これらの脱ユビキチン酵素の発現が低下すると、K48 型のユビキチン鎖の割合が上昇し、品質管理機構の誘導が阻害される。これにより、細胞内のリボソームの交通渋滞が亢進し、ストレス応答が増幅される可能性が示唆された(論文投稿中)。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Ikeuchi, K., Ivic, N., Buschauer, R., Cheng, J., Frohlich, T., Matsuo, Y., Berninghausen, O., Inada, T., Becker, T., Beckmann, R., Molecular basis for recognition and deubiquitination of 40S ribosomes by Otu2., *Nat Commun.*, 14(1): 2730, (2023).