



2021年4月19日

東京工業大学
理化学研究所
科学技術振興機構(JST)

オートファジーによる mRNA 分解の選択性を発見

— 遺伝子発現におけるオートファジーの新たな働き —

【要点】

- これまでオートファジーは主にタンパク質の分解機構として理解されてきたため、RNA 分解の選択性やその生物学的意義は不明だった。
- 出芽酵母を用いてオートファジーによりメッセンジャーRNA (mRNA) が選択的に分解され、遺伝子発現を制御することを発見した。
- オートファジーによる RNA 分解に関わる液胞内 RNA 分解酵素は哺乳動物にまで保存されており、今後選択的な mRNA 分解と疾患との関連の解明が期待される。

【概要】

東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センターの牧野支保研究員、川俣朋子助教、大隅良典栄誉教授および理化学研究所 開拓研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室の岩崎信太郎主任研究員らの研究グループは、タンパク質の情報を担うメッセンジャーRNA (mRNA、用語 1) がオートファジーによって選択的に分解されることを明らかにした。

オートファジーは自己の細胞構成成分を分解する機構で、代謝の恒常性維持に貢献している。これまでオートファジーは主にタンパク質の分解機構として理解されてきたが、最近、遺伝情報を担う核酸 (RNA) の分解も担うことが明らかになってきた。しかし RNA 分解の選択性やその生物学的意義は不明だった。

本研究ではオートファジーによって分解される mRNA に選択性があることを発見した。また分解されやすい mRNA は、mRNA の情報をタンパク質に変換するリボソーム (用語 2) との結合をオートファジー誘導後に維持していることが明らかとなった。本研究によりオートファジーがリボソームと結合した mRNA を選択的に分解することで、遺伝子の発現に関わるという新たな現象を発見した。

研究成果は英国科学誌「*Nature Communications* (ネイチャー・コミュニケーションズ)」で4月19日(現地時間)に公開される。

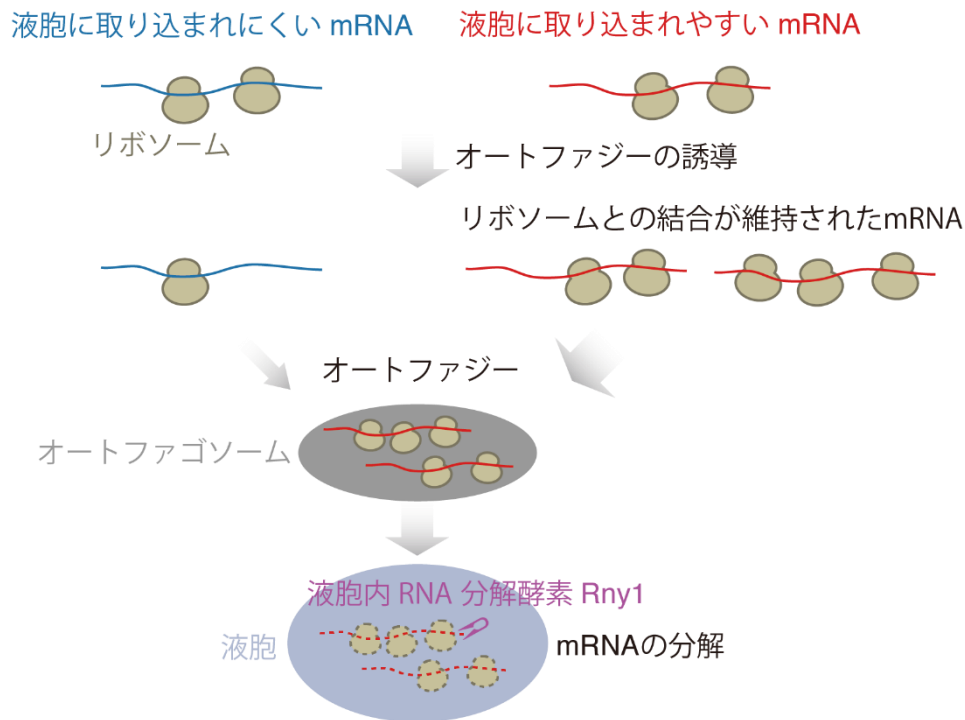


図 オートファジーによる mRNA 分解の仕組み

オートファジー誘導後にリボソームとの結合を維持する mRNA が選択的に分解される。

●研究の背景

生物の構成成分であるタンパク質、脂質、核酸は環境の変化に応じて合成・分解され、その量が適切に調節されている。オートファジーは栄養飢餓時に自己の細胞内成分を液胞／リソソーム（用語 3）に輸送し、分解する機構であり、出芽酵母（用語 4）から哺乳動物まで高度に保存されている。オートファジーが誘導されると、細胞内成分がオートファゴソームという膜構造に取り囲まれて液胞に運ばれた後、液胞内の酵素により分解される。

液胞内で生じた分解産物は様々な形でリサイクルされ、代謝の恒常性維持に貢献していると考えられている。これまでオートファジーは主にタンパク質の分解機構として解析が進められてきたため、核酸に関する理解は遅れている。過去に本グループはタンパク質だけでなく核酸（RNA）がオートファジーで液胞に運ばれ、液胞内 RNA 分解酵素 Rny1（用語 5）によって分解されることを明らかにしている。しかし、オートファジーによってどのような特徴を持つ RNA が分解されているか、という根本的な問いについては未解明であった。

●研究の成果

本研究では、モデル生物の出芽酵母を用いてオートファジーによる RNA 分解、特に mRNA に着目してその選択性を調べた。オートファジー誘導条件下において Rny1 が欠損した細胞から液胞を単離し、液胞に蓄積する mRNA を次世代シーケンサー（用語 6）により網羅的に解析した。その結果、オートファジーを介した mRNA 分解には、選択的に分解されるもの、分解を免れるものがあることが明らかとなった。

次に、遺伝子の機能を解析した結果、選択的に分解される mRNA にはアミノ酸合成に関わる一群の遺伝子をコードする mRNA が含まれていることが分かった。それらの細胞内の mRNA は 20~40%程度がオートファジーによる分解を受けていると見積もられ、合成されるアミノ酸量の減少に寄与している可能性が考えられる。また、分解される代表的な mRNA を用いた解析から、翻訳が始まりリボソームが結合している mRNA はオートファジーによって分解されやすいことが明らかとなった。加えて、オートファジーによる選択的な分解は mRNA の 5' 末端非翻訳領域（用語 7）で決められる翻訳時のリボソームとの結合の程度に依存することが示唆された。

さらに、オートファジーによる mRNA の分解されやすさと翻訳との関係の詳細を明らかにするために、mRNA と翻訳中のリボソームとの結合を網羅的に解析する手法であるリボソームプロファイリング法で解析した。その結果、オートファジーを誘導したストレス状態ではエネルギー負荷の大きいタンパク質合成は抑制されるが、選択的に分解される mRNA はオートファジー誘導時にリボソームとの結合を維持する傾向があることが分かった。以上の結果により、オートファジーは選択的に mRNA を分解することで mRNA 量の調節に寄与することが明らかとなった。オートファジーはタンパク質の分解だけでなく、一部の mRNA を選択的に分解することで効率良く遺伝子の発現を調節していると考えられる。

細胞は栄養飢餓などによる環境の変化に応答して、転写や翻訳の活性を巧みに調節し、遺伝子の発現を制御している。本研究によって、オートファジーは翻訳の段階で mRNA の分解機構の一つとして働くことが明らかとなった。

●今後の展開

本研究によって、オートファジーによる mRNA 分解には選択性があることが分かったが、選択的に一部の mRNA をオートファジーの機構が認識するメカニズムは未解明であり、今後の詳細な解析が期待される。

オートファジーを介した RNA 分解に関わる液胞内 RNA 分解酵素は、哺乳動物にまで広く保存されており、疾患などに関わることが示唆されている。今回、出芽酵母で得られた成果はオートファジーの機能を拡張するものであり、高等生物

でのオートファジーによる選択的な mRNA 分解の生理学的意義や疾患との関連の解明が期待される。

●付記

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金基盤研究（S）「オートファジーの生理機能の統合的理解（研究代表者：大隅良典）」、同若手研究（B）「オートファジーによる RNA 分解の分子機構と生理的意義の解明（研究代表者：牧野支保）」、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 ACT-X「オートファジーによる選択的 mRNA 分解機構の解明」（研究者：牧野支保、JPMJAX201E）」、文部科学省（MEXT）科学研究費補助金学術変革領域研究（B）「新規 Disome-Seq 法：パラメトリックなりボソーム渋滞の網羅的探索（研究代表者：岩崎信太郎）」、同新学術領域研究「液胞／リソソームにおける核酸分解過程の生理生化学的解析（研究代表者：堀江朋子）」による支援を受けて行われた。

【用語説明】

- (1) **メッセンジャーRNA (mRNA)** : タンパク質に翻訳される塩基配列の情報を持つ RNA。
- (2) **リボソーム** : mRNA の情報によりタンパク質を合成する（翻訳）巨大なタンパク質-RNA 複合体。
- (3) **液胞／リソソーム** : 細胞内小器官の一つで、タンパク質や RNA を分解する酵素を含む。
- (4) **出芽酵母** : 真核生物のモデル生物であり、基本的な細胞内構造や因子は哺乳動物まで保存されている。
- (5) **液胞内 RNA 分解酵素 Rny1** : 一本鎖 RNA を分解する酵素の一種で、液胞内に存在する。RNA を分解して、リン酸と糖、塩基から成るヌクレオチドにする。
- (6) **次世代シーケンサー** : 高速かつ高精度に DNA の塩基配列を決定できる装置。
- (7) **5'末端非翻訳領域** : mRNA の翻訳領域より 5'末端側にあるタンパク質に翻訳されない領域。翻訳の制御に関わると考えられている。

【論文情報】

掲載誌：*Nature Communications*

論文タイトル：Selectivity of mRNA degradation by autophagy in yeast

著者：Shiho Makino, Tomoko Kawamata, Shintaro Iwasaki and Yoshinori Ohsumi

DOI：10.1038/s41467-021-22574-6

【問い合わせ先】

東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 研究員
牧野支保

Email: makino.s.ac[at]m.titech.ac.jp

TEL: 045-924-5879 FAX: 045-924-5121

理化学研究所 開拓研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室 主任研究員
岩崎信太郎

Email: shintaro.iwasaki[at]riken.jp

TEL: 048-467-3613 FAX: 048-462-1493

【取材申し込み先】

東京工業大学 総務部 広報課

Email: media[at]jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661

理化学研究所 広報室報道担当

Email: ex-press[at]riken.jp

科学技術振興機構 広報課

Email: jstkoho[at]jst.go.jp

TEL: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

【JST の事業に関すること】

科学技術振興機構 戦略研究推進部

前田さち子

Email: act-x[at]jst.go.jp

TEL: 03-6380-9130 FAX: 03-3222-2066