2025 年 12 月 9 日

細菌に共通の「合成しづらいタンパク質」の特徴を明らかにし、それを積極的に利用して働く特異なタンパク質群を発見！

【研究のポイント】

- 地球上に生息する様々な真正細菌が共通に持つ「細胞内で合成が困難なアミノ酸配列（難翻訳配列）」の共通の配列パターンを発見した。
- このような難翻訳配列を含むタンパク質は進化の過程で強く排除されるため、自然界ではめったに見られない。
- 一方で、難翻訳配列を積極的に利用したユニークな機能を発揮する一連のタンパク質があることが明らかとなった。
- 難翻訳配列を巧妙に利用した多様な仕組みは、これまで知られていた以上に多様であることが示唆された。

【概要】

京都産業大学生命科学研究科の千葉志信（しのぶ）教授と藤原圭吾研究員（現国立遺伝学研究所特命助教・JST さきがけ研究員）、辻奈緒子さん（京都産業大学生命科学研究科大学院生）、崎山歌恋（かれん）さん（京都産業大学生命科学研究科修了生）、仁木宏典教授（国立遺伝学研究所）らは、地球上に生息する多様な細菌が共通して合成を苦手とするアミノ酸配列（難翻訳配列）を持つことを明らかにしました。アミノ酸は、細胞の生育に重要なタンパク質を構成する部品であるため、細胞は、難翻訳配列を含むタンパク質を効率よく合成することはできません。実際、同グループが行った細菌界全体をカバーした網羅的な解析の結果、このような難翻訳配列が、細菌の持つタンパク質の内部に見つかることはほとんどありませんでした。すなわち、細菌が、難翻訳配列の使用を避ける方向へと進化してきたことが示唆されました。一方で、同グループは、このような難翻訳配列が、比較的小さなタンパク質の末端（カルボキシ末端）付近にはしばしば現れることも発見しました。生物情報学的な解析から、これらのタンパク質は、変動する環境へ細胞が適応する上で、重要かつ多様な役割を果たしていることが示唆されました。

この一連の研究は、細胞にとって不都合に思える難翻訳配列が、一般的には細胞内のタンパク質から進化的に排除される一方で、むしろその性質を逆手に取る形で利用することで、様々な細菌が、環境変化に上手に適応する独自の戦略を進化的に獲得してきたことを示したものです（図 1 ）。

この研究成果は、日本時間 2025 年 12 月 9 日（火）付で、国際科学誌「The EMBO Journal」に掲載されました。

【背景】

細胞内では、数千から数万種類の多様なタンパク質※1が、様々な物理的・化学的反応を促進することで生命活動を支えています。タンパク質は、アミノ酸という生体分子を「ひも状」に連結することで合成されます。細胞内では、リボソーム※2というタンパク質合成装置が、遺伝情報※3（タンパク質の設計図/DNA）にしたがって、20 種類のアミノ酸を特定の並び順で数十～数千個連結し、タンパク質を合成します。この過程は、翻訳※4とも呼ばれます。多様なタンパク質を合成するためには、リボソームが、多様なアミノ酸配列の組み合わせを合成できることが理想的であり、実際、リボソームはどのようなアミノ酸配列の組み合わせも合成可能な万能装置であると信じられてきました。ところが、最近の研究から、リボソームにとって合成が困難なアミノ酸配列が存在することが分かってきました。遺伝情報（DNA）に基づきタンパク質を作り、生理機能を発揮するというのは、全生物に共通の基本的な仕組みです。そのため、生命が、この流れを破綻させる可能性のある難翻訳配列とどう折り合いをつけながら進化してきたのかを理解することは、生命の基本的な仕組みを知る上で極めて重要な問題です。

このような、一見不都合な難翻訳配列ですが、一方では、最近の研究から、このような配列が細胞の新たな機能の獲得に貢献していることも少しずつ分かってきました。難翻訳配列の難翻訳性（合成困難性）を巧みに利用して生理機能を発揮するタンパク質が発見されたのです。難翻訳配列を含むこれらのタンパク質は、翻訳アレスト因子※5（翻訳アレストは、翻訳の一時停止の意）と呼ばれます。同グループの過去の解析から、細胞内におけるタンパク質の膜を超えた輸送（膜透過や膜組込）を効率化する役割を担っているものが多く見つかっています（参考文献１，２）。このとき、難翻訳配列は、タンパク質の輸送因子の活性をモニタリングする上で重要な役割を担っています。翻訳アレスト因子の発見は、難翻訳配列が細胞の機能維持を助ける仕組みとして貢献できる場合もあることを示すものでした。しかしながら、翻訳アレスト因子の生理機能や分子機構の多様性に関する知見はいずれも限定的であり、難翻訳配列の存在が生物の進化にどのような影響を与えてきたのかについても体系的な解析はなされていませんでした。

【研究プロセスと成果】

上記のような背景を受け、本研究では、難翻訳配列が生物の進化に与えてきた影響や、翻訳アレスト因子の機能的な多様性を理解することを目的に研究を行いました。そのために、難翻訳配列内に頻出するアミノ酸配列に関する同グループの過去の発見（参考文献１，２）を発展させ、まず、どのようなアミノ酸配列が難翻訳性をより強く発揮するのかを、系統的な変異解析から明らかにしました。その結果、アルギニン-グリシン-プロリン-プロリン（RGPP）という配列や、アルギニン-アラニン-プロリン-プロリン（RAPP）という配列が含まれると、難翻訳配列になりやすいことが分かりました。特に、RGPP という配列を含むタンパク質が、難翻訳性を最も強く示す傾向があることが示唆されました（図１）。次に、その情報に基づき、細菌界全体を網羅した遺伝情報の解析から、細菌ゲノムにおける難翻訳配列の出現パターンの解析を行いました。その結果、最も強い難翻訳性を示すことが示唆された RGPP 配列が、細菌界で最も出現頻度が低いことが分かりました（図２）。

一方で、これらの配列が見つかったケースでは、多くの場合、比較的サイズの小さな分泌タンパク質※6のカルボキシ末端※7付近にこれらの配列が偏って頻出することが分かりました。アミノ酸配列のこのような分子内配置パターンは、同グループや他のグループが過去に見出した様々な翻訳アレスト因子に共通して見られるものでした。このことは、RAPP や RGPP という配列をカルボキシ末端付近に持つタンパク質が、それぞれ固有の機能を持つ翻訳アレスト因子である可能性を示唆しています。そこで、この可能性を検証

するために、本研究では、そのような特徴を持つタンパク質を多く持つ放線菌に着目し、実際に、それらがいずれも、翻訳アレスト因子としての最も重要な特徴である翻訳停止活性を持つことを実験的に示しました。また、生物情報学的な解析から、これらの因子が、タンパク質の輸送因子の活性だけでなく様々な細胞内外の環境についてモニタリングするために働くと推測できる未知の生理機能を持っていることも示唆されました（図３）。

この一連の解析から、難翻訳配列が、一般的にはタンパク質から排除されつつ、一方では、難翻訳性を巧みに利用し、細胞の機能を調節する仕組みを獲得するという、生物の進化の柔軟性や多様性が見えてきました。

【本研究の学術的な意義と今後の展望】

本研究は、生命活動の根幹を支えるタンパク質の合成過程に潜む難翻訳配列に関する重要な知見を提供するものです。リボソームは、タンパク質合成装置として万能であることが理想的ですが、実際には、合成が苦手な配列も存在します。そのような理想と現実の狭間において、細胞は、難翻訳配列の使用を避けた設計図（遺伝子）を進化させることでリボソームの「欠点」を回避する戦略と、翻訳アレスト因子を進化させることで欠点をメリットに変える戦略の 2 つのアプローチを両立させることで、この問題に柔軟に対応してきたことが分かりました。このような進化のパターンは、細菌に限らず、全生物に共通である可能性も考えられます。今後は、解析の枠を、動物や植物など、より複雑な真核生物※8にも広げることが必要です。

リボソームの特性と細菌の遺伝情報の進化の関係性を網羅的かつ具体的に明らかにした本研究は、遺伝情報の進化や遺伝子発現※9、翻訳の分子機構などの生命科学研究分野において、基礎的な知見を提供すると同時に、様々な産業分野を支える知識基盤としての可能性も秘めています。特に、細菌などの微生物は、医薬品や高機能素材などに利用可能な有用化合物を生産するプラットフォームとして広く利用されています。難翻訳配列の研究は、リボソームによるタンパク質合成の生産性向上を目指す研究とも関連するため、「バイオものづくり」を推進する生物工学分野においても有用な知見を提供するものと思われます。また、感染症の治療に使用される抗生物質には、細菌のリボソームに結合し、タンパク質合成を阻害するものが多く知られています。細菌のリボソームの特性や難翻訳性が生じる仕組みを理解することは、抗生物質の開発を推進するための知識基盤としても期待されます。

【参照文献】

1. Sakiyama, K., Shimokawa-Chiba, N., Fujiwara, K., Chiba, S. (2021) Search for translation arrest peptides encoded upstream of genes for components of protein localization pathways. Nucleic Acids Res. 49, 1550-1566.
2. Fujiwara K, Tsuji N, Yoshida M, Takada H, Chiba S. (2024) Patchy and widespread distribution of bacterial translation arrest peptides associated with the protein localization machinery. Nat Commun. 15: 2711.

【用語・事項の解説】

1. タンパク質：細胞内で様々な反応を触媒することで、生命活動に必要な化学反応を促進する生体分子。アミノ酸が連結されてできている。
2. リボソーム：細胞内で mRNA の塩基配列に基づいてタンパク質を合成する装置。
3. 遺伝情報：遺伝子（DNA）上に含まれた情報。タンパク質の設計図（アミノ酸の並び順）や、それぞれのタンパク質をどのタイミングで合成するかなどを決定する情報などが含まれている。
4. 翻訳：リボソームが mRNA の塩基配列（遺伝情報）に基づいてタンパク質を合成する過程を翻訳という。
5. 翻訳アレスト因子：翻訳アレストを利用し、細胞内の状態をモニタリングしながら細胞機能の調節を行うタンパク質。
6. 分泌タンパク質：細胞内で合成された後、細胞質膜を超えて細胞外へと輸送されるタンパク質。
7. カルボキシ末端：タンパク質の末端には、タンパク質が合成される際、最初に合成されるアミノ末端と、最後に合成されるカルボキシ末端がある。アミノ末端にはアミノ基が、カルボキシ末端にはカルボキシ基がそれぞれ付いていることからこのように呼ばれる。
8. 真核生物：地球上の全生物は、真核生物（細胞に核を持つもの）と、原核生物（細胞に核を持たないもの）に分けられる。細菌は原核生物であり、ヒトを含む動物、および、植物、酵母などは真核生物に属する。いずれもリボソームを持つが、過去の解析から、原核生物と真核生物では、難翻訳配列のパターンが異なることが示唆されている。
9. 遺伝子発現：遺伝子にコードされたタンパク質が合成されること。

【論文情報】

論文情報

論文タイトル	Evolutionary Adaptation of Bacterial proteomes to Translation-Impeding Sequences （難翻訳配列に対するバクテリアプロテオームの進化的適応）
掲載誌	国際科学誌「The EMBO Journal」
掲載日	2025 年 12 月 9 日（火）（日本時間）
著者	藤原圭吾[1,2,*,#]、辻奈緒子[1,*]、崎山歌恋[1,*]、仁木宏典[2]、千葉志信[1,#] [1]京都産業大学，[2]国立遺伝学研究所，*共筆頭著者，[#]共責任著者
DOI	10.1038/s44318-025-00651-6

【報道に関する問い合わせ】

京都産業大学　広報部
TEL：075-705-1411　　FAX：075-705-1987　　E-mail：kouhou-bu@star.kyoto-su.ac.jp

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室
E-mail：prkoho@nig.ac.jp

科学技術振興機構　広報課
TEL：03-5214-8404　　FAX：03-5214-8432　　E-mail：jstkoho@jst.go.jp

【JST 事業に関する問い合わせ】

科学技術振興機構　戦略研究推進部　ライフイノベーショングループ　沖代　美保（おきしろ　みほ）
TEL：03-3512-3524　　FAX：03-3222-2064　　E-mail：presto@jst.go.jp

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金・新学術領域研究（JP26116008)、学術変革領域研究(A)（JP20H05926)、基盤研究(C)（JP21K06053)、基盤研究(B)（JP25K02230)、発酵研究所助成金（G-2021-2-063)、武田科学振興財団生命科学研究助成(研究代表者：千葉志信)、若手研究(JP19K16044、JP21K15020)、発酵研究所助成金（G-2024-2-071)、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業　さきがけ（JPMJPR24ND)(研究代表者：藤原圭吾)、次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING)(JPMJSP2157)(辻奈緒子）の支援を受けて実施されました。

【添付資料】

図１：本研究の概要
多くの細菌において「タンパク質の合成を止めてしまうアミノ酸配列」のパターンを発見（左）。そのような配列パターンは、一般的には、進化の過程で排除されるが（右上）、一方で、細菌は、合成困難性を細胞の機能維持に役立てるユニークな仕組みを進化させることもある（右下）。

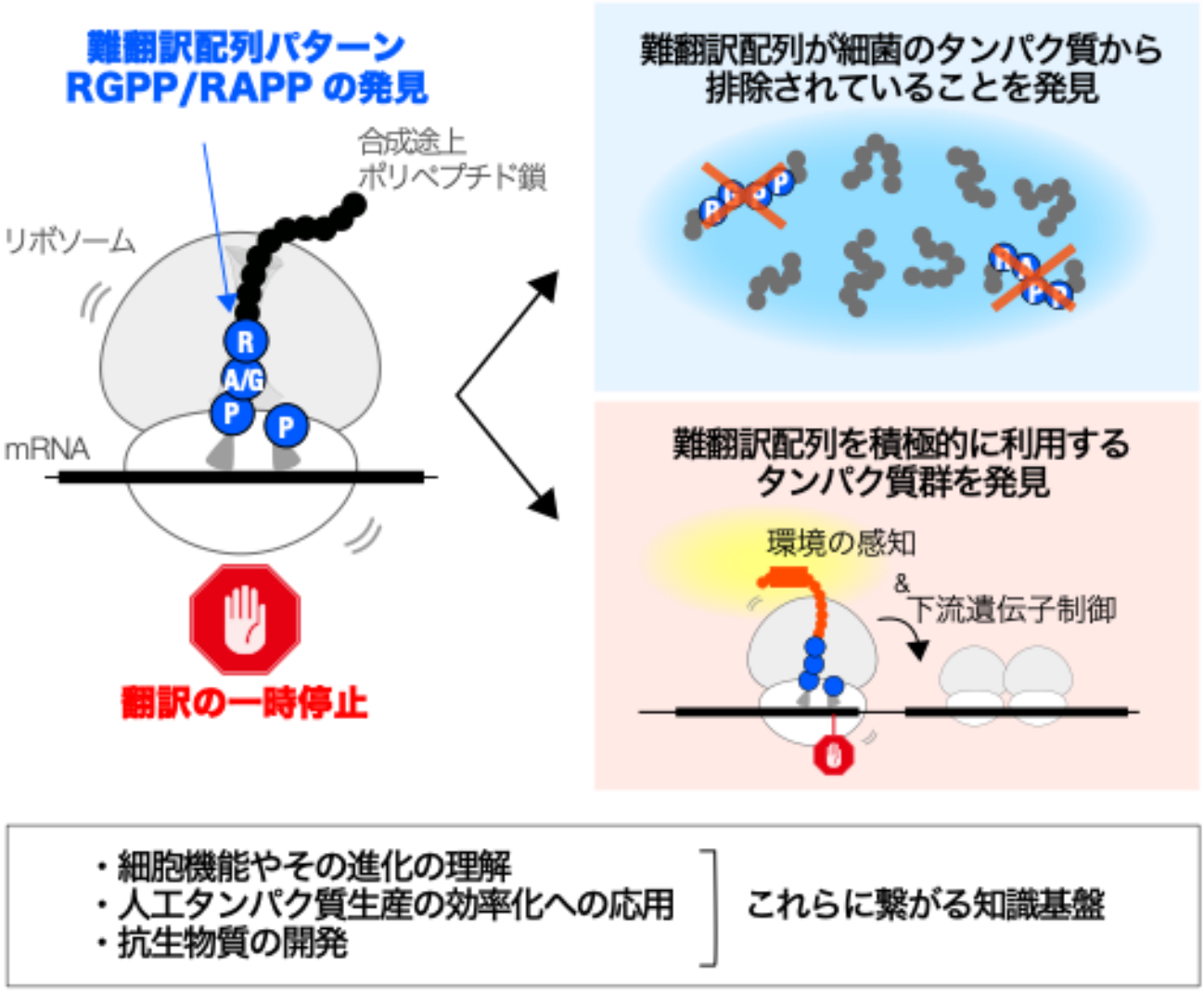


図２：難翻訳配列の 2 つの異なる進化パターン

強い難翻訳性の原因となりやすい RGPP や RAPP というアミノ酸配列は、多くの細菌のタンパク質内で最も使用が避けられていることが分かった。特に、RGPP という配列は、4 つのアミノ酸配列の組み合わせパターン（16 万通り）のうちで、最もタンパク質内に出現しない配列であった。

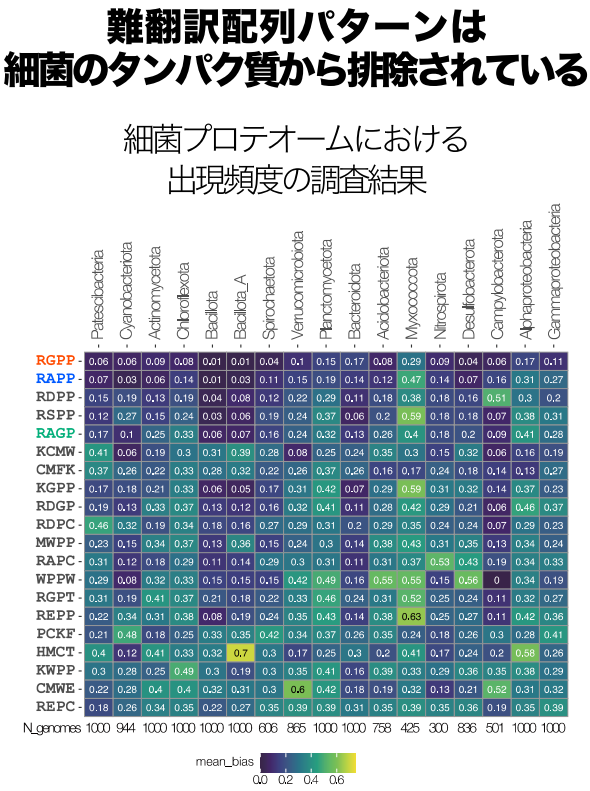
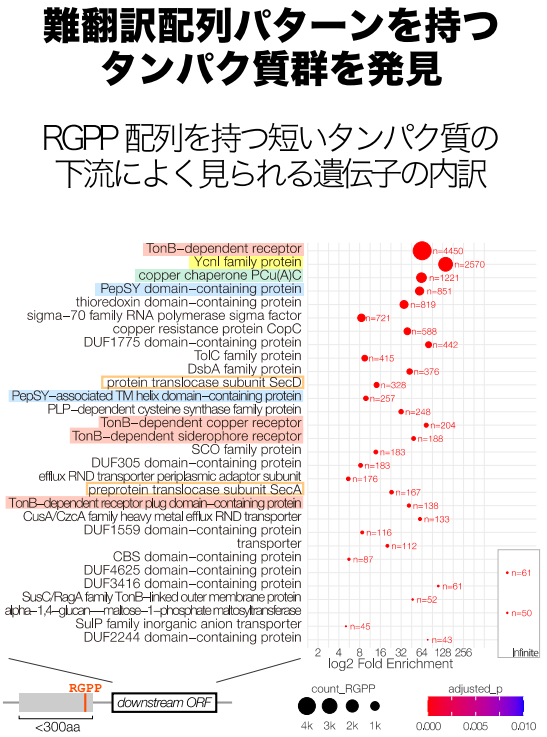


図３：難翻訳配列が様々な細胞機能の維持に利用されている

遺伝情報の網羅的な解析から、難翻訳配列が、細菌が環境へ適応するための仕組みに積極的に利用されている可能性が示唆された。



細胞内外の様々な状況を感知し応答するために
RGPP や RAPP が有効活用されていることを示唆