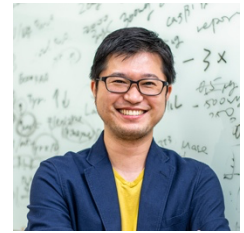


岩崎RNAシステム生化学研究室

主任研究員 岩崎 信太郎 (Ph.D.)



(0) 研究分野

分科会: 生物

キーワード: 翻訳、RNA、翻訳阻害剤、RNA結合タンパク質、次世代シーケンサー

(1) 研究背景と研究目標

生物の最も基本的な原理はDNAからRNA(転写)がつくられ、RNAからタンパク質(翻訳)がつくられるという「分子生物学のセントラルドグマ」である。最近の研究によりRNAの量とタンパク質の量は単純に比例するわけではなく、「翻訳」段階で多くの制御を受け最終的に産生するタンパク質量を緻密に制御していることが分かってきた。本研究室では次世代シーケンサーを使った網羅的解析と古典的生化学の手法を組み合わせ、生物の基本原理たる「翻訳」の詳細な理解に挑戦している。特に、細胞内の翻訳を網羅的に計測する技術としてribosome profiling法がある。この手法を基盤に、広く生物応用し、多様な生命現象で生じる多彩な翻訳制御を理解したい。

(2) 2022年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

翻訳阻害剤を介した植物と菌類の生存競争

近年、ロカグレートと呼ばれる化合物が、抗がん作用や抗ウイルス作用 (COVID-19に対する治療効果を含む)を有するとして注目されている。ロカグレートは東南アジア原産の植物アグライアが産生する二次代謝産物で、翻訳開始因子であるeIF4Aに結合して翻訳を阻害する。アグライア属植物は、このロカグレートによる翻訳阻害を自らの抗真菌防御に利用していると考えられていた。

この考えに反して、我々はアグライアに感染する新たな糸状菌(カビ)を初めて発見した。この糸状菌を*Ophiocordyceps* sp. BRMと名付けた。*De novo*トランスクリプトームアッセムブリにこの新規糸状菌のeIF4Aにはロカグレート結合ポケットにユニークなアミノ酸置換が導入されていることを発見した。ゲノム改変により、同様の点変異を*Colletotrichum orbiculare*に導入し、キュウリに感染させるモデル実験においてロカグレート耐性を再現することができた。この研究は、ロカグレートを合成する植物に適応するための真菌の進化を提示したものである。この研究は、理研CSRSの白須研究室および理研BDRの伊藤研究室との共同研究であり、*eLife*誌に掲載された (Chen *et al.* *eLife* 2023)。

リボソームタンパク質に起こる翻訳後修飾の機能

従前は、ヒスチジンのメチル化修飾を受けるタンパク質は限られていると考えられていたが、最近の包括的な研究により、ヒスチジンのメチル化は以前考えられていたよりも広範囲のタンパク質で起こっていることが明らかになった。ヒスチジンのメチル化には、 π -N位 (π -N-メチルヒスチジンまたは1-メチルヒスチジン) と τ -N位 (τ -N-メチルヒスチジンまたは3-メチルヒスチジン) の2種類がある。特に酵母のHpm1は τ -N位をメチル化する唯一のメチルトランスフェラーゼであることが報告されている。Hpm1のホモログである「METTL18」はヒトにも保存されている。しかしながら、ヒトにおけるMETTL18と τ -Nヒスチジンメチル化の生物学的機能は解明されていない。

S-アデノシル-L-メチオニン (SAM) の類似体であるプロパルギルSe-アデノシル-L-セレンメチオニン (ProSeAM) を利用して、*in vitro*でMETTL18の基質を調査した結果、RPL3 (uL3) のHis245が τ -N-メチルヒスチジンを持つことを見出した。60Sリボソームの低温電子顕微鏡解析から、この修飾は複合体中で化学量論的に存在することが明らかになった。リボソームのプロファイリングから、メチル化His245はTyrコドン上でのリボソーム通過の減速に重要であることが示された。そうでなければ、共翻訳タンパク質のフォールディングの非効率性のためと思われるが、プロテオームの完全性は損なわれていた。この研究は、理研CPRの新海研究室、理研CPR/CSRSの袖岡研究室、理研BDRの伊藤研究室との共同研究であり、*eLife*に掲載された (Matsuura-Suzuki *et al.* *eLife* 2022)。

今後の研究計画

翻訳制御は、環境変化に対応するための迅速な手段である。植物は、特に身動きができないことから、環境応答が重要であり、翻訳制御を利用する需要が高いことが考えられる。現在我々は、ホウ酸を介した翻訳制御をモデルとして研究をすすめている。

(3) 研究室メンバー

(主任研究員)

岩崎信太郎

(研究員/無期)

七野悠一

(特別研究員)

藤博貴

(テクニカルスタッフ I)

水戸麻理

(国際プログラム・アソシエイト)

Apostolopoulos Antonios

(2023年度)

(大学院生リサーチ・アソシエイト)

斉藤大寛

(理研スチューデント・リサーチャー M)

戸室幸太郎

(研修生)

韓佩恂

脇川大誠

(特別嘱託職員)

横山理恵

(事務パートタイマーI)

綱島美穂

(4) 発表論文等

1. Miyake T[#], Inoue Y[#], Shao X, Seta T, Aoki Y, Nguyen Pham KT, Shichino Y, Sasaki J, Sasaki T, Ikawa M, Yamaguchi Y, Okamura H, **Iwasaki S**, and Doi M*. Minimal upstream ORF of *Per2* mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm. *Cell Rep.* 42(3):112157 (2023) DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112157
2. Chen M[#], Kumakura N[#], Saito H, Muller R, Nishimoto M, Mito M, Gan P, Ingolia NT, Shirasu K, Ito T, Shichino Y, and **Iwasaki S***. A parasitic fungus employs mutated eIF4A to survive on roaglate-synthesizing *Aglaia* plants. *eLife.* 12:e81302. (2023) DOI: 10.7554/eLife.81302
3. Matsuura-Suzuki E[#], Shimazu T^{#*}, Takahashi M, Kotoshiba K, Suzuki T, Kashiwagi K, Sohtome Y, Akakabe M, Sodeoka M, Dohmae N, Ito T*, Shinkai Y*, and **Iwasaki S***. METTL18-mediated histidine methylation of RPL3 modulates translation elongation for proteostasis maintenance. *eLife.* 11:e72780. (2022) DOI: 10.7554/eLife.72780
4. Chhipi-Shrestha JK, Yoshida M*, and **Iwasaki S***. Filter trapping protocol to detect aggregated proteins in human cell lines. *STAR Protoc.* 3(3):101571. (2022) DOI: 10.1016/j.xpro.2022.101571
5. Shichino Y* and **Iwasaki S***. Compounds for selective translational inhibition. *Curr Opin Chem Biol.* 69:102158. (2022) DOI: 10.1016/j.cbpa.2022.102158

Supplementary



Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/rna_sys_biochem/index.html

<http://iwasakirna.com/ja/>