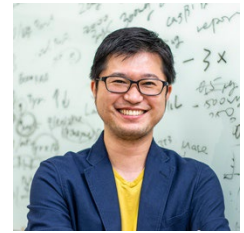


岩崎RNAシステム生化学研究室

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、生物の基本原則たる「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) 2021年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

オートファジー依存的mRNA分解機構の発見

オートファジーはタンパク質やオルガネラを選択的にあるいは非選択的に分解する機構として広く認知されている。その一方で、核酸であるRNAの分解はその可能性が古くから示唆されつつも、詳細が全く分かっていなかった。我々は酵母において、オートファジーによって選択的にmRNAの分解が生じることを示した(発表論文5)。このmRNA選択性にはmRNA上の**ribosome**結合が重要な要素であることが分かった。またAtg24/Atg20/Snx41複合体がオートファジーによるmRNA分解に必須であることが明らかになった。

スプライシング調節化合物spliceostatin Aによって誘導される翻訳調整機構

RNAスプライシングの調節化合物である**spliceostatin A**は抗がん活性を持つことが知られていた。しかしながら、**spliceostatin A**によるスプライシング調節と抗がん作用の間の関係は十分に理解されてこなかった。我々は**spliceostatin A**によって、保持されたイントロンから大規模に翻訳が誘導されていることを明らかにした。これらの異常タンパク質は凝集体を形成しやすい性質をもち、プロテオストレス応答を誘導しつつ最終的にタンパク質合成全体を抑制するという機構を誘発することを明らかにした(発表論文4)。

統合ストレス応答の強力な阻害剤

ERストレス、ウイルス感染、アミノ酸やヘムの欠乏といった多様なストレスは、共通の統合ストレス応答と呼ばれる経路を誘起することが知られている。統合ストレス応答は翻訳全体の抑制と特異的なmRNAの翻訳活性を通じ、ストレスからの回復を促進する。その一方で、慢性的な統合ストレス応答はむしろ有害になることがあり、例えばニューロンで生じると神経変性疾患の原因となる。統合ストレス応答の阻害剤は疾患治療の可能性から大きな着目を集めている。我々はシチリア型サシチョウバエ熱ウイルスがもつNSsと呼ばれるタンパク質が強烈な統合ストレス応答阻害剤として機能することを発見した。統合ストレス応答による翻訳調節がNSsによって全く生じなくなることを示した(発表論文3)。

今後の研究計画

以上の成果は**ribosome profiling**に代表される次世代シーケンサーを用いた解析手法を応用、改変してきたものになる。これらを更に多様な生物種、分子に応用し、翻訳制御が司る新たな生命現象の発見につなげたい。特にミトコンドリアや葉緑体といったオルガネラには独自の翻訳系があることから、細胞質の翻訳系との相互関係について理解を進めたい。また、既存の手法の限界を突破し、さらに高感度、高精度、ハイスループットな技術を開発することを目指す。

(3) 研究室メンバー

(2021年度)

(主任研究員)

岩崎信太郎

(研究員)

松浦絵里子

(基礎科学特別研究員)

七野悠一

(特別研究員)

藤田智也

(テクニカルスタッフ)

水戸麻理

(国際プログラム・アソシエイト)

Chen Mingming、

Apostolopoulos Antonios

Han Peixun

(大学院生リサーチ・アソシエイト)

斉藤大寛

(研究生)

牧野支保

(研修生)

脇川大誠

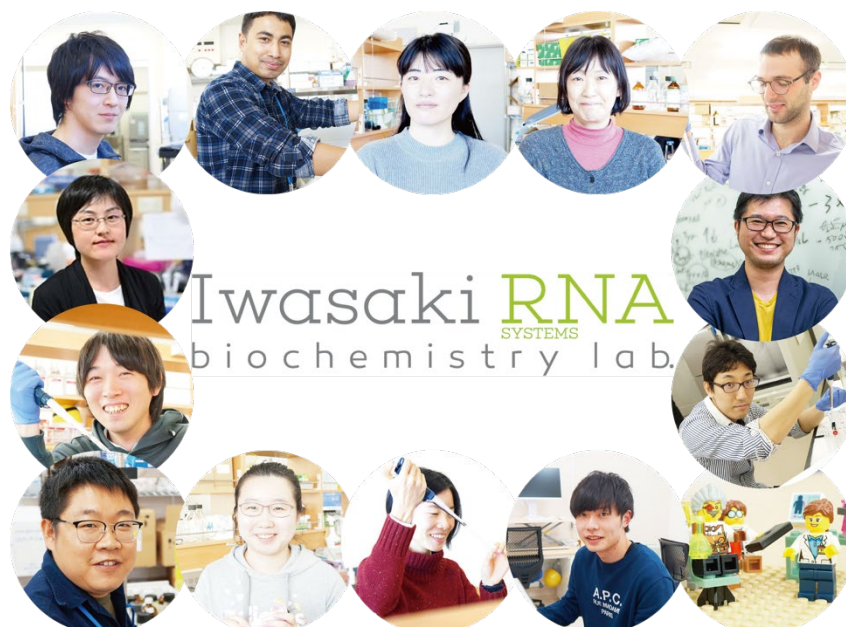
(アシスタント)

横山理恵

(4) 発表論文等

1. Kimura Y[#], Saito H[#], Osaki T, Ikegami Y, Wakigawa T, Ikeuchi Y, and **Iwasaki S***. Mito-FUNCAT-FACS reveals cellular heterogeneity in mitochondrial translation. *RNA*. 28(6):895-904. (2022) DOI: 10.1261/rna.079097.122 ([#]: equal contribution)
2. Fujita T, Yokoyama T, Shirouzu M, Taguchi H, Ito T, and **Iwasaki S***. The landscape of translational stall sites in bacteria revealed by monosome and disome profiling. *RNA*. 28(3):290-302. (2022) DOI: 10.1261/rna.078188.120
3. Kashiwagi K[#], Shichino Y[#], Osaki T[#], Sakamoto A, Nishimoto M, Takahashi M, Mito M, Weber F, Ikeuchi Y*, **Iwasaki S***, and Ito T*. eIF2B-capturing viral protein NSs suppresses the integrated stress response. *Nat Commun*. 12(1):7102. (2021) DOI: 10.1038/s41467-021-27337-x ([#]: equal contribution)
4. Chhipi Shrestha JK, Schneider-Poetsch T, Suzuki T, Mito M, Khan K, Dohmae N, **Iwasaki S***, and Yoshida M*. Splicing modulators elicit global translational repression by condensate-prone proteins translated from introns. *Cell Chem Biol*. 29(2):259-275.e10. (2022) DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.07.015
5. Makino S, Kawamata T, **Iwasaki S***, and Ohsumi Y*. Selectivity of mRNA degradation by autophagy. *Nat Commun*. 12(1):2316. (2021). DOI: 10.1038/s41467-021-22574-6

Supplementary



Laboratory Homepage

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

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