

2024年8月2日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

mRNAに刻まれた「タンパク質工場」の稼働効率 細胞のアイデンティティを決める翻訳メカニズムの解明

【発表のポイント】

- 遺伝子ごとの翻訳効率を生体内の特定の細胞種で測定するための技術を開発しました。
- 脳を構成する神経細胞とグリア細胞の間で、翻訳効率が10倍以上異なる遺伝子を168個同定しました。
- 翻訳効率が異なる遺伝子の多くでは、非翻訳領域による制御が生じており、それが細胞の多様性創成に貢献することが明らかになりました。
- アルツハイマー病や自閉症などの神経機能障害や神経変性疾患の発生メカニズムを分子レベルで理解することにつながると期待される成果です。

【概要】

私たちの体を構成する多彩な細胞のほとんどは同一のゲノムを持ちます。この「同じゲノムから多彩な細胞がどのようにして生まれるか」は、生物学における未解決の問題です。ゲノムからの遺伝子発現は主に転写と翻訳という二つの段階からなりますが、これまで転写については細胞種間の違いが詳細に明らかにされてきた一方で、翻訳の多様性についてはその多くが不明でした。

DNAの情報を写し取った（転写した）mRNAは、「タンパク質工場」であるリボソームと結合し、そこでタンパク質が合成されます。東北大学学際科学フロンティア研究所の市之瀬敏晴准教授、生命科学研究所の谷本拓教授らの研究グループは、ショウジョウバエの神経細胞とグリア細胞において、mRNAと結合するリボソームの数を定量することで、mRNAあたりの翻訳効率を細胞種間で比較しました。その結果、神経細胞とグリア細胞で翻訳効率が大きく異なる遺伝子を網羅的に同定することに成功し、特に神経機能に重要な遺伝子はグリア細胞での翻訳効率が極端に低く、その抑制には、上流のタンパク質をコードしない配列（5' UTR）が重要な役割を果たしていることを発見しました。

本研究は、翻訳制御による細胞種多様性の創成メカニズムを明らかにしたといえます。

本成果は7月16日、生物学分野の専門誌 eLife に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

私たち多細胞生物の体は様々な細胞種から構成されます。その細胞たちは同一のゲノムを持ちながら、個性豊かな機能と形態を示します。その差はDNA、mRNA、タンパク質へと転写・翻訳される遺伝子発現の違いから生み出されると考えられています。これまでの研究で、DNA から mRNA への転写については、細胞種間の違いやその分子メカニズムが数多くの研究によって示されてきました。一方で、mRNA からタンパク質への翻訳は多くの場合受動的であると見なされ、翻訳段階で生じる細胞種間の違いについては見過ごされてきました。

今回の取り組み

研究グループは、脳の二大細胞種である神経細胞とグリア細胞に着目しました。神経細胞は脳の計算機能の大部分を担う一方、グリア細胞は栄養補給や代謝などに重要であり、これら二種の細胞種は大きく異なる機能と形態を示します。神経細胞とグリア細胞の間で翻訳の違いを明らかにするため、我々はショウジョウバエの遺伝学を使い、リボソームの mRNA 上の数と分布をゲノムワイドに調べるリボソームプロファイリング法^(注1)を特定細胞種で行う技術を開発しました。この解析とトランスクリプトーム解析^(注2)を組み合わせることにより、細胞種・遺伝子ごとに、mRNA あたりのリボソームの数を計算し、mRNA からタンパク質が翻訳される「翻訳効率」を計算することができるようになりました。これを比較し、mRNA あたりの翻訳効率が細胞種間で大きく異なる168個の遺伝子を同定しました。その結果、特にイオンチャネルや神経伝達物質の受容体など神経機能に重要な役割を担う遺伝子について、グリア細胞で極端に翻訳が抑制されていることが判明しました。これらの遺伝子の多くでは、上流非翻訳領域に upstream ORF^(注3)と呼ばれる配列が数多く存在し、これがグリア細胞のリボソームを停滞させることで翻訳抑制が生じることが明らかになりました(図1)。

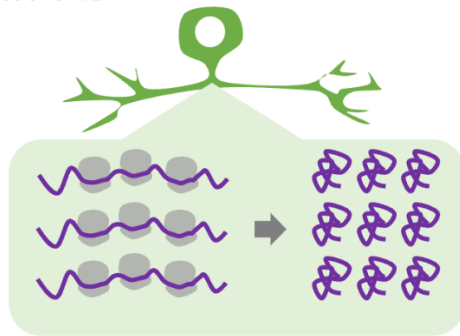
今後の展開

今回の研究によって、mRNA からタンパク質への翻訳効率が細胞種間で大きく異なり、翻訳段階における制御が細胞種の多様性の創出に貢献することが明らかになりました。「単一ゲノムからどのように多彩な細胞が生まれるか」は生物学における未解決の大問題ですが、本研究の成果は翻訳という観点からそのメカニズムの一端を解き明かしたといえます。

また、神経系における翻訳制御は記憶学習をはじめとする可塑的な変化に重要であり、その破綻はアルツハイマー病や自閉症など重大な神経機能障害や神経変性疾患へとつながります。今回開発した技術を応用することで、神経系において翻訳レベルでどのようなタンパク質発現制御がなされ、どのように高次機能が実現されるか、分子レベルで理解するための足掛かりとなることが期待

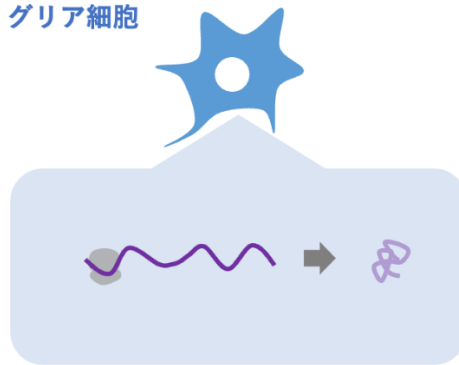
されます。

神経細胞



神経機能に重要なタンパク質の活発な翻訳

グリア細胞



上流非翻訳領域でリボソームが停滞して翻訳が抑制される

図 1. 神経機能に重要な遺伝子は、神経細胞では活発に翻訳される一方、グリア細胞では上流非翻訳領域（5' UTR）でリボソームが停滞し、翻訳が抑制される。

【謝辞】

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業（JP21K06369, JP21H05713, JP20H05784, JP21K15023, JP22H05481, JP22KK0106, JP20H00519, JP21K06369, JP21K15023）, AMED (JP23gm1410001), 武田ライフサイエンス研究助成、上原記念生命科学財団研究奨励金、理研-東北大科学技術ハブ、理研「細胞内環境の生命現象の解明に向けて」、東北大学「新領域創成のための挑戦研究デュオ」の支援により実施されました。

【用語説明】

注1. リボソームと mRNA の複合体を RNase 処理することでリボソームによって保護された mRNA 断片を精製し、次世代シーケンサーでその配列を解読することで、リボソームの結合箇所を網羅的に同定する手法 (Ingolia et al., 2009, Science)。

注2. mRNA の配列を次世代シーケンサーで解読することで全ての遺伝子について mRNA を定量する手法。

注3. mRNA の上流非翻訳領域において開始コドンと終止コドンに挟まれた翻訳の読み枠。

【論文情報】

タイトル : Translational regulation enhances distinction of cell types in the nervous system

著者 : *市之瀬敏晴、近藤周、菅野舞、七野悠一、水戸麻理、岩崎信太郎、*谷本拓

*責任著者 : 東北大学学際科学フロンティア研究所 准教授 市之瀬敏晴、東北大

学大学院生命科学研究科 教授 谷本拓

掲載誌 : eLife

DOI : doi.org/10.7554/eLife.90713

URL: <https://elifesciences.org/articles/90713v1>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学学際科学フロンティア研究所 准教授 市之瀬敏晴

TEL: 080-7735-9565

Email: toshiharu.ichinose.c1@tohoku.ac.jp

東北大学生命科学研究科 教授 谷本拓

TEL: 022-217-6223

Email: hiromut@m.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学学際科学フロンティア研究所 企画部 特任准教授 藤原英明

TEL: 022-795-4353

Email: hideaki@fris.tohoku.ac.jp

東北大学学際科学フロンティア研究所 企画部 特任講師 兎山洋平

TEL: 022-795-4353

Email: yohei.koyama.e2@tohoku.ac.jp