

# 新生鎖に依存した翻訳の一時停止と途中終了

田口 英樹

細胞内のすべてのタンパク質はmRNA上に転写された遺伝子の読み枠（オープンリーディングフレーム：ORF）がリボソームで翻訳されてできてくる。翻訳のしくみに関してすでに膨大な研究の歴史があり、どんな生命科学の教科書にも詳細に載っている。生命のセントラルドグマのしくみは地球上の全生命で基本的には共通なので、あらゆる生物の翻訳系であらゆるアミノ酸配列のタンパク質が原理的には合成できるはずである。しかし、現実には、それほど単純ではないことは多くの読者は知っているであろう。

一つには、翻訳が完了してポリペプチド鎖まではできるものの、立体構造形成（フォールディング）がうまくいかないということがよく知られている。タンパク質は、アミノ酸配列によって規定された立体構造に自発的にフォールディングするというのがタンパク質科学の前提（いわゆる「Anfinsenのドグマ」）ではあるが、実際には細胞内のフォールディングは種々のシャペロンが関与するなど複雑なプロセスであり、原核生物と真核生物でも大きく異なる<sup>1)</sup>。

もう一つ、タンパク質ができてくる過程で問題になるのは、翻訳伸長が開始してから終止コドンでポリペプチド鎖がリボソームから解離するまでの過渡的な過程である。この過渡的な中間体の実体は、リボソーム内でまだtRNAが結合したポリペプチド鎖（ペプチジルtRNA）であり、これをここでは「新生鎖」と定義する。新生鎖は、生命のセントラルドグマにおいてRNAとタンパク質が交わるインターフェースである。タンパク質が完成するまでの中間体ということで存在自体はもちろん知られてはいたが、その重要性が従来の生命科学では見過ごされてきた分子と言える。

近年、新生鎖が自身の翻訳に積極的に関わって、翻訳伸長を止めたり、途中終了したり、という現象がわかってきたので本稿で紹介する。これらの現象の普遍性、生理的意義はまだ十分明らかとなっていないが、有用タンパク質の生産時などにも何らかのヒントがあるに違いない。

## 翻訳伸長速度の調節

翻訳時においてリボソームはどのようなアミノ酸配列でも淡々と合成するわけではないことがわかってきた

（図1）。翻訳伸長速度はさまざまな理由で遅くなったり、場合によっては一時停止したりすることがある。

タンパク質の立体構造はアミノ酸配列によって一義に決まるというAnfinsenのドグマに基づけば、翻訳速度が変わったとしても合成されるポリペプチド鎖は同じなのだからフォールディングに影響しないはずである。しかし、実際には翻訳速度の変化がフォールディングに影響を及ぼす例が見つかり始めている。もっとも劇的なのは同義置換、すなわちアミノ酸配列が同じなのに翻訳時のフォールディングが変化する場合である。新生鎖の翻訳速度調節が概日時計の制御のような高次生命現象に関わったり、病気に関与したりする例も報告されている<sup>2)</sup>。

翻訳伸長速度に影響を及ぼす要因として古くからよく知られているのは、RNAに起因するものである。mRNAの二次構造形成や細胞内のtRNA量が少ないコドンにて翻訳伸長が遅延する。さらに、アミノ酸配列によっては新生鎖が翻訳速度に影響を及ぼす例がわかってきている。わかりやすい例としては、プロリンの連続配列にて翻訳伸長は停止する<sup>3)</sup>。生物はプロリン連続配列による翻訳停止を回避するための専用の翻訳伸長因子（原核生物のEF-P、真核生物のeIF5A）を準備して翻訳の不備を補っている。

さらに、筆者が関係した新生鎖に依存して起こる翻訳伸長の停止（翻訳アレスト）と翻訳途中終了について詳述する。

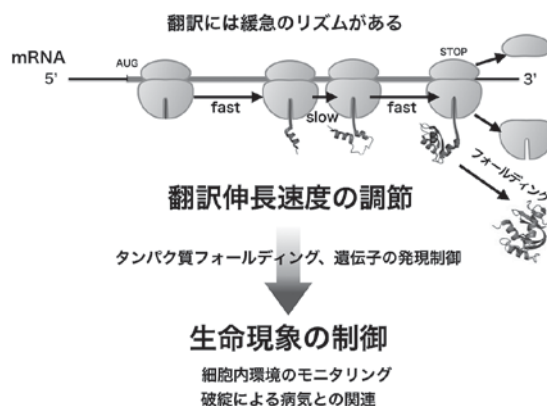


図1. 翻訳伸長には緩急のリズムがあり、さまざまな生命現象に関わる。

著者紹介 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（教授） E-mail: taguchi@bio.titech.ac.jp



が一番強く止まるときに使われるのが「アレスト」であろう。その結果、80%以上のタンパク質は翻訳伸長時間に一時停止しながら合成されてくることが明らかとなった(図2)。しかも、その多くではORF内で複数回停止する。つまり、翻訳の一時停止は決して珍しい現象ではない(強弱の程度はさまざまではあるが)。さらにそのうちの半分以上は、mRNAの二次構造やtRNA量(いわゆるレアコドン問題)などによって起こるものではなく、リボソームの翻訳活性そのものが新生鎖によって阻害されて起こることが示唆された。つまり、新生鎖とリボソーム出口トンネルとの相互作用によって起こる翻訳の一時停止はこれまで考えられていた以上に普遍的な生命現象であり、翻訳は淡々と一定のテンポで進むというより、合成されるアミノ酸配列に刻まれた情報によって「緩急のリズム」が広範に存在すると言えよう。

**翻訳の途中終了とその生理機能** さらに筆者らのグループは、翻訳速度を制御するアミノ酸配列を大腸菌で詳細に調べる過程で、酸性アミノ酸(アスパラギン酸、グルタミン酸)が10個程度連続した配列や酸性アミノ酸とプロリンが交互に連なった配列(DPDP……など)を含むタンパク質の翻訳の際、翻訳が途中で終わることを大腸菌で見いだした<sup>12)</sup>(図3)。この途中終了は、リボ

ソームがこれらのアミノ酸配列を合成すると、新生鎖の作用によって不安定化(IRD = intrinsic ribosome destabilizationと命名)し、最終的にリボソームが大小サブユニットに解離することによって起こる。見方によっては、IRDは終止コドンに依存しない新規の翻訳終結機構と見なすことができる。リボソームはどんなアミノ酸配列でも無事に翻訳できるわけではないことはSecMの翻訳アレストを発端としてわかってきているが、翻訳一時停止だけでなく、新生鎖のアミノ酸配列によっては翻訳を終わらせることもできる。

IRD現象の発見により、リボソームには「苦手な」アミノ酸配列があることがわかった。これは一見リボソームの欠陥とも見なせるが、大腸菌はIRDを一部利用して細胞内環境をモニターしている例が見つかった。IRDを誘発しやすくした大腸菌変異株の解析から、マグネシウムを細胞内に運ぶ膜輸送タンパク質の一つMgtAの上流ORFにIRDを起こすORF(*mgtL*)が潜んでいることが見つかった。マグネシウムイオンの働きの一つとして翻訳時にリボソームの大小サブユニットを安定化することが知られている。*mgtL*のIRD配列はマグネシウムイオン濃度が正常時には何とか翻訳が進み、そのとき下流の主たるORFの*mgtA*の発現が起こらないが、マグ

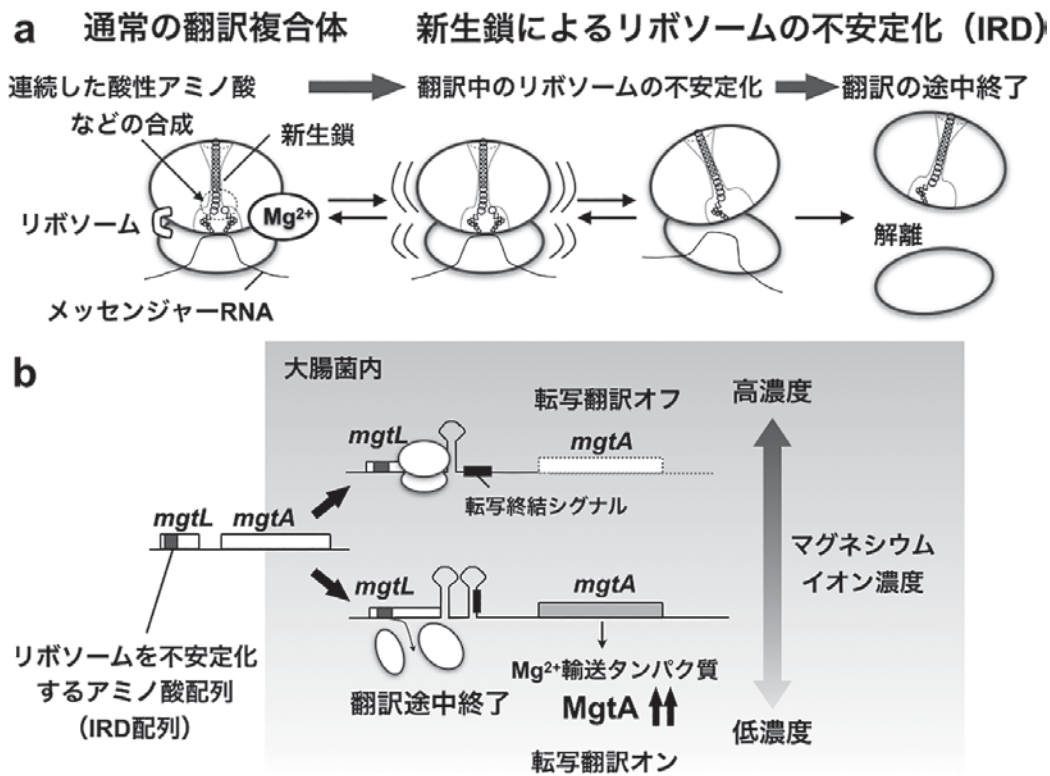


図3. 新生鎖に依存したリボソーム不安定化現象 (IRD). (a) 連続した酸性アミノ酸を翻訳しているリボソームは不安定化し、確率的に翻訳が途中終了する. (b) IRDを使って細胞内のMg<sup>2+</sup>濃度を感知して、Mg<sup>2+</sup>輸送タンパク質 (MgtA) の発現を制御するしくみ。



ネシウムイオンが生育環境中で少なくなった際に、*mgtL*のIRD配列を介してMgtAを大量に発現させてマグネシウムイオン濃度を高めるしくみをもっている。つまり、生物はIRD現象を逆手にとって細胞内の環境変化をモニターするしくみを持っていることがわかった(図3)。

### おわりに

新生鎖が主役の生命現象、「新生鎖の生物学」分野は、タンパク質の一生における「誕生」に限定した研究領域かつ、古くから研究が進んでいる翻訳の周辺という観点からすると狭い分野に思われるかもしれない。しかし、本稿で紹介したように、生命のセントラルドグマの中にまだまだ未知の生命現象が潜んでいる。さらに、新生鎖の生物学はさまざまな方向に拡大しつつある。

たとえば、翻訳速度調節や翻訳途上終了に代表される非典型的な翻訳動態からは、これまでに想定されてきたORFの枠を超えたタンパク質が合成されてくる。たとえば、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患に関与する塩基リピート配列内からは、開始コドンAUGに依らない翻訳開始が起こり、細胞毒性を有する単純なアミノ酸組成のタンパク質が合成されることがわかってきた。これはRAN (Repeat-Associated Non-AUG) 翻訳と呼ばれ、従来のポリグルタミンのアミロイドの枠を超えて神経変性疾患の分子機構解明の鍵を握っていると目されている<sup>13)</sup>。

また、SecMに代表されるように、新生鎖までもが能動的にタンパク質の発現制御に関わり、「機能をもった新生鎖」というコンセプトが生まれてきている<sup>14)</sup>。新生

鎖が機能することによる発現制御の一端は、異常mRNAなどに由来する新生鎖のネガティブな機能、すなわち不良新生鎖やそのリボソームとの複合体の品質管理機構にも直結している<sup>15)</sup>。

このように、「新生鎖の生物学」から、従来私たちが考えてきたタンパク質の世界の奥には未知の領域がまだ広がっていることが見えてきた。つまり、これまでのタンパク質研究は「氷山の一角」だったかもしれない。言い換えれば、タンパク質世界にはまだ「ダークマター」が存在するとも言える。今後、戦略的に開拓していく必要がある。

### 文 献

- 1) Balchin, D. *et al.*: *Science*, **353**, aac4354 (2016).
- 2) Brule, C. E. and Grayhack, E. J.: *Trends Genet.*, **33**, 283 (2017).
- 3) Doerfel, L. K. *et al.*: *Science*, **339**, 85 (2013).
- 4) Nakatogawa, H. and Ito, K.: *Mol. Cell*, **7**, 185 (2001).
- 5) Nakatogawa, H. and Ito, K.: *Cell*, **108**, 629 (2002).
- 6) Chiba, S. *et al.*: *EMBO J.*, **28**, 3461 (2009).
- 7) Ishii, E. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, E5513 (2015).
- 8) Gong, F. and Yanofsky, C.: *Science*, **297**, 1864 (2002).
- 9) Onouchi, H.: *Genes Dev.*, **19**, 1799 (2005).
- 10) Wilson, D. N. *et al.*: *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **37**, 123 (2016).
- 11) Chadani, Y. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E829 (2016).
- 12) Chadani, Y. *et al.*: *Mol. Cell*, **68**, 528 (2017).
- 13) Gao, F. B. *et al.*: *Cell*, **171**, 994 (2017).
- 14) Ito, K. and Chiba, S.: *Annu. Rev. Biochem.*, **82**, 171 (2013).
- 15) Inada, T.: *Trends Biochem. Sci.*, **42**, 5 (2017).