

特集：リボソームの機能調節と疾患

リボソームの機能調節と疾患

常岡 誠 (高崎健康福祉大学薬学部)
剣持 直哉 (宮崎大学フロンティア科学実験総合センター)

生命の情報は DNA の形で蓄えられ、次世代に伝えられる。DNA 情報は RNA に転写され、さらにタンパク質に翻訳される。転写の過程では随時、長大な DNA 分子の中から必要な遺伝情報が選別され mRNA として提供される。翻訳の過程では mRNA 情報を利用してタンパク質が作られるが、その作業は情報を写し取るだけの RNA 合成に比べると桁違いに複雑である。この作業を担っているのが、すべての生物が持っている生命を特徴づける最も基本的な装置——リボソームである。リボソームはあまりにも基本的な装置であるため、その機能不全は細胞死と直結すると考えられてきた。しかしさまざまな原因によるリボソームの機能障害が特定の疾患と関連することが明らかとなり、現在ではリボソーム病 (ribosomopathy) という概念が確立されつつある。本特集号では、疾患との関連を強く意識しながら、リボソームが機能するまでのプロセスについて三つのセクションに分けて最近の知見を中心に論述した。

リボソームは四つのリボソーム RNA (rRNA) 分子と約 80 種のタンパク質、さらに形成過程で働く 200 種以上の調節因子による秩序だった分子修飾および分子集合と解離のプロセスを経て構築される。四つの rRNA 分子のうち三つは rRNA 遺伝子 (rDNA) にコードされ、核小体で RNA ポリメラーゼ I により特異的に転写される。そこでセクション (I) では rDNA の構造と核小体そして rDNA 転写調節について述べた。rDNA はヒトではハプロイドあたり約 200 コピー、出芽酵母でも約 100 コピー存在する。このような反復配列は配列間の組換えや高次構造の形成により複製や分配の異常が起こりやすく、そのため安定化のための独特な維持機構が存在する。核小体は rRNA 転写とリボソーム構築の場であり、リボソーム形成と密接に関連しつつその形態を変化させる。たとえば細胞周期の M 期ではリボソーム産生が止まるが、そのとき核小体は消失し、G1 期になりリボソーム形成が再開されると再び出現する。最近、核小体形成の分子メカニズムについて知見が集積してきた。一方、リボソーム合成は大量の生物資源を消費す

るため、細胞の状況に見合った量のリボソームを形成することが重要と考えられる。そして、リボソーム合成の第一段階である rRNA 転写は細胞内外の環境に応じて精緻に調節される。核小体の形成、rDNA の安定性と転写調節はがんや老化等のさまざまな疾患と関連する。

セクション (II) では rRNA の転写後修飾とサブユニットのアセンブリーについて論じた。真核生物におけるリボソーム生合成では、rDNA から RNA ポリメラーゼ I により転写された rRNA 前駆体から 18S rRNA 5.8S rRNA 28S rRNA が作られ、別の遺伝子から RNA ポリメラーゼ III により転写された 5S rRNA と、細胞質で翻訳され核小体に運ばれたリボソームタンパク質が組み込まれていく。rRNA 前駆体からのプロセシングにはリボヌクレアーゼ、RNA ヘリカーゼが関与する。また、核小体低分子 RNA (snoRNA) 等の働きにより rRNA が修飾される。自律的な分子間相互作用がアセンブリーの基本メカニズムと考えられるが、リボソーム形成過程には多数の補助因子が参加し、RNA プロセシングの進行、RNA の化学修飾、タンパク質の相互作用が決められた順番で秩序だてて行われる。この過程は RNA ヘリカーゼ、AAA ATPase シャペロン活性など ATP を消費する過程も多く含まれ、能動的な部分を含む。リボソーム形成は失敗する場合もあるが、品質を管理するシステムが存在し、リボソームの質が保障されている。それでもなおリボソーム構築は失敗することもある。素材であるリボソームタンパク質、RNA プロセシングに関係する RNase や化学修飾に関連するタンパク質、サブユニット形成に関係する因子の変異等が特定の疾患の原因となる例が報告されている。

最後にセクション (III) ではリボソーム上での翻訳調節について論じた。翻訳開始は一連の翻訳開始因子によって制御されている。翻訳開始位置の決定は遺伝情報の発現にとってきわめて重要である。原核生物では AUG 以外の開始コドンも相当数含まれており、開始コドンを選択する機構が存在する。真核生物ではほとんど AUG から翻訳が開

始されるが、コザック配列などにより翻訳の開始位置や開始の程度が調節される。また翻訳伸長を効率化するダイナミックな機構も存在する。これらが調和して働くことにより、初めて遺伝暗号を正確に反映した十分量のタンパク質が産生される。一方リボソームは提供された mRNA 情報をうのみにして翻訳しているだけではなく、自身で mRNA を選択することもわかってきた。mRNA 前駆体はスプライシング等を経て成熟型 mRNA になるが、失敗する mRNA もかなり存在する。これら不適切な mRNA を壊す mRNA の品質管理システムがリボソーム上に存在する。このシステムに関する遺伝子のノックアウトマウスが胎生

致死を示すことは、この品質管理システムの重要性を端的に示している。

リボソームの異常がさまざまな疾患と関連することが近年次々と報告されてきており、この関連は今後ますます増えていくと予想される。リボソーム形成および機能調節機構の分子レベルでの解明、関連分子の不備による疾患の発症までの機序の解明により、現在治療の難しい病気に関しても新たな治療戦略が生まれる可能性がある。

末筆ながら、本企画にご賛同いただき快く執筆していただいた先生方に深く感謝申し上げます。