

## リボソームタンパク質に起きる翻訳後修飾の機能

分子レベルから細胞レベルの生物学  
およびその関連分野

研究者所属・職名 : 開拓研究本部・研究員

ふりがな まつうら えりこ

氏名 : 松浦 絵里子

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\)「リボソームタンパク質の希少修飾ヒスチジンメチル化を介した新規翻訳制御機構の解明」\(2021-2023\)](#)
- [若手研究\(B\)「インシュレーターを介した包括的クロマチンバウンダリー制御機構の解明」\(2010-2011\)](#)

分野 : 分子生物学、生化学

キーワード : 翻訳制御、翻訳後修飾、リボソームタンパク質、リボソームプロファイリング、プロテオスタシス

## 課題

### ●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

細胞内で翻訳されたタンパク質は、その後、さまざまな種類の化学的修飾を受ける。このような化学的修飾を「翻訳後修飾」と呼び、タンパク質の機能を定める上で非常に重要な役割を果たす。翻訳後修飾の一種であるメチル化は、一般的にリジン残基およびアルギニン残基に起こるが、近年の研究からヒスチジン残基にも起きることが分かってきた。

酵母のHpm1はヒスチジンメチル化酵素として報告されており、ヒトにおいてもHpm1のホモログであるMETTL18が保存されている。しかし、METTL18の酵素活性や基質についての知見がなく、ヒスチジンメチル化の生物学的意義は不明である。そこで、今回、我々はヒトの培養細胞を用いてヒスチジンメチル化酵素METTL18の基質を探索することで、ヒスチジンメチル化の生物学的意義の解明を行った。

### ●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

METTL18の基質探索のため、ヒスチジンメチル化を受けたタンパク質を特異的に標識し、質量分析で同定するという独自のスクリーニング系を用いた。また、METTL18の基質として同定されたリボソームタンパク質の解析は、次世代シーケンス、質量分析、バイオフィオマトイクス、生化学、分子生物学、構造生物学の複数の手法を用いて多面的に行った。

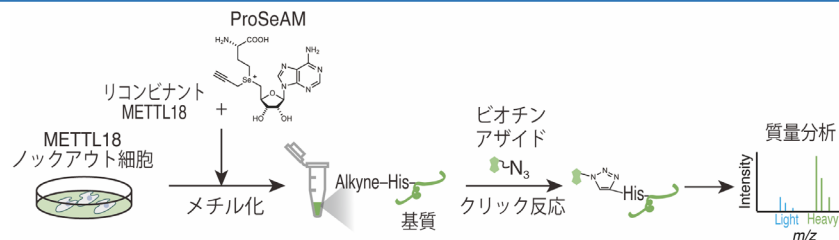


図1 METTL18基質の探索イメージ図

リボソームタンパク質に起きる翻訳後修飾の機能

分子レベルから細胞レベルの生物学  
およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

1. 独自のスクリーニング系を用いた結果、リボソームタンパク質RPL3にヒスチジンメチル化が起きることを発見した。
2. 構造生物学的解析、分子生物学的解析、および質量分析から、翻訳装置「リボソーム」にヒスチジンメチル化RPL3が含まれていることを発見した(図2 A,B)。
3. 細胞内の翻訳状態を網羅的に解析する手法であるリボソームプロファイリングと試験管内の翻訳反応系を用いた生化学的解析から、RPL3のヒスチジンメチル化はリボソームの性能 (=チロシンコドンを読み取る速さ) を制御することを見いだした(図2 C)。
4. プロテオーム解析により、この制御が合成されるタンパク質を高品質に保つために必要であることがわかった。

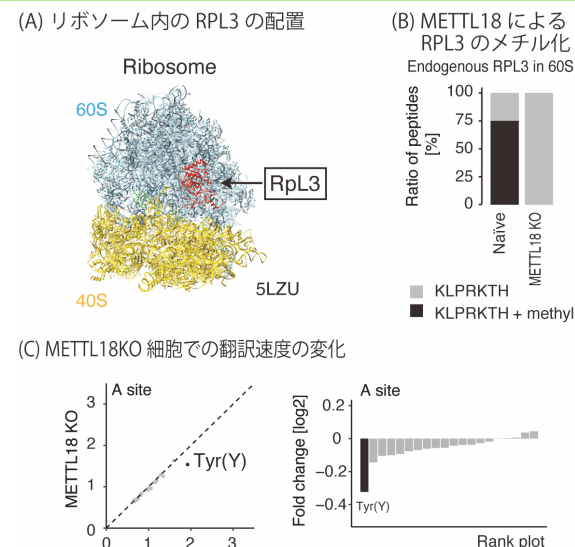


図2 研究成果

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

一部のがん細胞ではMETTL18の発現異常も報告されている。一方で、がん細胞では、翻訳の異常な活性化や不活性化が起きている。これらのことから、がん細胞での翻訳異常はヒスチジンメチル化RPL3を仲介している可能性がある。従って、本研究で得られた基礎的な知見はがんの発生や進行の理解につながる。

リボソームタンパク質は多くの翻訳後修飾を受ける。しかし、それらの修飾がリボソームに対してどのように作用するのかはほとんど不明である。今回の研究成果は、ヒスチジンメチル化の生物学的意義だけでなく、リボソームタンパク質の翻訳後修飾について新たな機能を提示するものであり、当該分野の発展に貢献する。

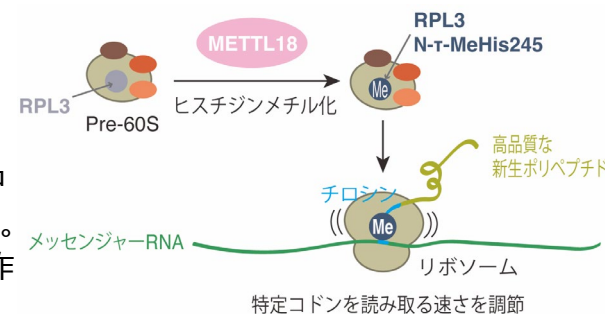


図3 RPL3ヒスチジンメチル化の役割