



令和3年1月7日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

### 異常タンパク質につく目印が神経変性を起こす仕組みを解明 ～CAT テイルによる異常タンパク質の標識とその機能不全による細胞死～

#### 【発表のポイント】

- 遺伝子発現の間違いにより産生される異常タンパク質に CAT テイルとよばれる目印が付加されることを、ヒト細胞やマウス神経細胞を用いて初めて明らかにしました。
- CAT テイルを持つ異常タンパク質が神経細胞の正常な形成を阻害し、さらに細胞死を引き起こすことを明らかにしました。
- CAT テイルを持つ異常タンパク質の毒性の原因として、CAT テイルを介したタンパク質凝集体の形成が関与することを明らかにしました。
- 異常な翻訳産物の蓄積は、神経変性疾患やがん、生活習慣病など多様なヒト疾患の発症原因となりうることが知られており、今回の研究成果はそれらの疾患の分子機序の理解につながる重要な知見となると期待されます。

#### 【概要】

遺伝子発現の間違いにより産生される異常タンパク質には CAT テイルとよばれる目印が付加されることを、ヒト細胞において初めて明らかにしました。また、CAT テイルを持つ異常タンパク質が神経細胞の正常な形成を阻害し細胞死を引き起こすこと、CAT テイルを持つ異常タンパク質の毒性の原因として CAT テイルを介したタンパク質凝集体の形成が関与することを明らかにしました。異常な翻訳産物の蓄積は、神経変性疾患やがん、生活習慣病をはじめとする多様なヒト疾患の発症原因となりうることが知られており、今回の研究成果はそれらの疾患の分子機序の理解につながる重要な知見となると期待されます。

本研究成果は、2021年1月5日（火曜日）11時（米国東部標準時）に米国科学誌『Cell Reports』にオンライン掲載されました。

## 【詳細な説明】

遺伝子発現は生命現象の根幹であり、DNAからmRNA<sup>(注1)</sup>が転写され、タンパク質へと翻訳される過程は正確に進行すると一般的には考えられています。しかし、実際には遺伝子発現の過程では高頻度のエラーが生じることが報告されており、遺伝子発現のエラーによって生じたmRNAからは本来とは異なるタンパク質が産生される可能性があります。そのような異常タンパク質の蓄積は細胞に有害な影響を及ぼす可能性があり、神経変性疾患やがん、生活習慣病などの疾患を発症するリスク要因となります。生体にはこのような異常翻訳産物を分解する品質管理機構<sup>(注2)</sup>が備わっており、その一つとしてRQC (Ribosome-associated Quality Control) が近年注目されています。RQCは翻訳装置であるリボソーム<sup>(注3)</sup>がmRNA上でタンパク質を合成途中で停滞した際に誘導される新生タンパク質<sup>(注4)</sup>の分解機構であり、その分子機構はこれまで主に発芽酵母を用いて解明が進められてきました。RQCにより新生タンパク質が分解される過程では、新生タンパク質の末端にCATテイル<sup>(注5)</sup>とよばれる、アラニンとスレオニンからなるペプチドが付加され、この配列の付加により異常新生タンパク質が効率良く分解されることが知られています。一方で、RQCが破綻した際にはCATテイル化タンパク質が凝集体の蓄積を誘導することも報告されていました。しかしながら、異常新生タンパク質にCATテイルを付加する反応はこれまでヒトを含む哺乳類細胞では確認されておらず、品質管理機構の破綻により神経変性が発症する原因は不明なままでした。

東北大学大学院薬学研究科の稲田利文教授、宇田川剛助教と産業技術総合研究所の夏目徹主席研究員と足達俊吾研究員、薬学研究科の松沢厚教授らの研究グループは、遺伝子発現のエラーにより産生される異常タンパク質を分解する新生タンパク質の品質管理機構RQCにおいて、異常タンパク質にCATテイルとよばれるペプチドの付加が起こることをヒト細胞とマウス神経細胞を用いて明らかにしました。また、この品質管理機構が機能不全に陥ると、CATテイル化されたタンパク質が凝集体を形成し、神経細胞の形態形成の阻害やプログラム細胞死<sup>(注6)</sup>を引き起こすことを明らかにしました。

タンパク質恒常性の破綻は神経変性疾患をはじめとする様々なヒト疾患の発症のリスク要因となります。品質管理機構は遺伝子発現のエラーにより産生される異常タンパク質を認識し、分解する機構であり、その機能不全による異常タンパク質の蓄積は細胞内のタンパク質恒常性を破綻させる主要な原因の一つとなります。実際、異常mRNA上でのリボソームの停滞によって誘導される品質管理機構であるRQCの機能不全は進行性の神経変性と運動機能障害を引き起こすことが知られており、RQC因子の異常は神経筋疾患や自閉症の患者においても確認されています。今回、RQCの機能不全による細胞障害の原因にCATテイル化タンパク質の蓄積が関わるということが明らかにされたことで、これらの疾患の分子機序の理解につながることを期待されます。本研究は、文部科学省科学研究費補

助金（基盤研究(A)、(C)、新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」）、日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」、（公財）武田科学振興財団、（公財）鈴木謙三記念医科学応用研究財団、（公財）持田記念医科学応用研究財団、の研究助成により実施しました。

【論文情報】

論文名：“Failure to degrade CAT-tailed proteins disrupts neuronal morphogenesis and cell survival”

（CAT テイル化タンパク質分解系の破綻は神経細胞形態形成と細胞生存を妨げる）

雑誌名：*Cell Reports*

DOI：doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108599

URL：[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(20\)31588-6](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(20)31588-6)

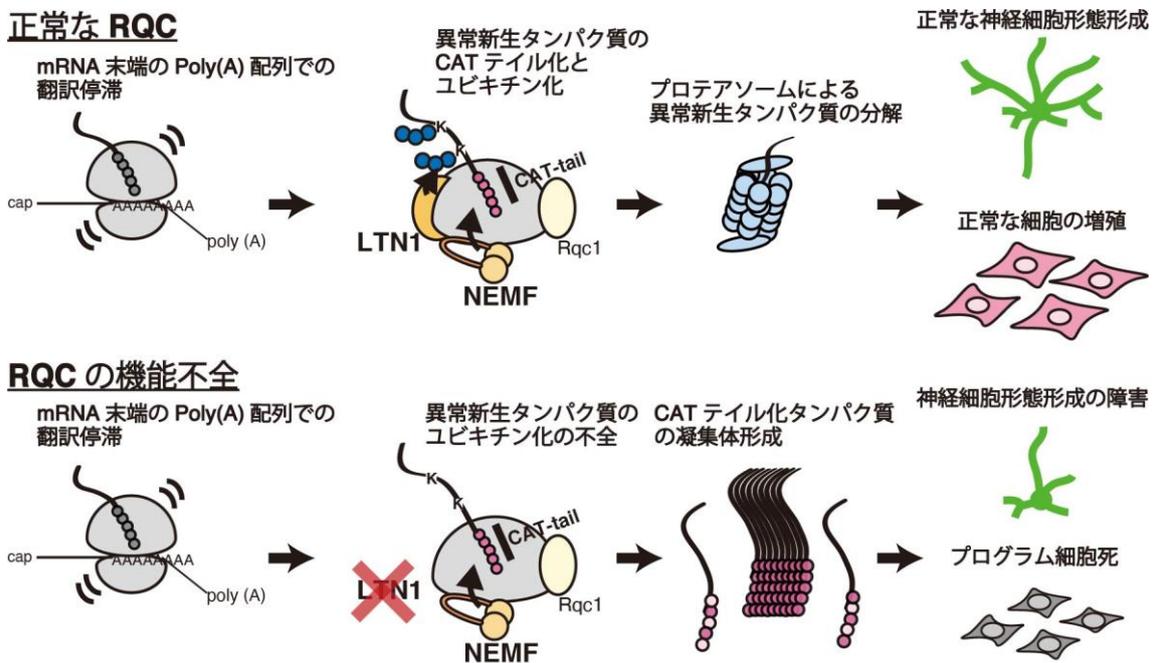


図 1. 新生タンパク質品質管理機構 RQC による異常新生タンパク質の分解とその機能不全による神経細胞形態形成の障害やプログラム細胞死の誘導

## 用語説明

- 注1 mRNA: メッセンジャーRNAの略。DNAの遺伝情報(塩基配列)を写しとって、タンパク質合成の鋳型なる分子。多くの場合、核内でDNAから転写された後、タンパク質合成に必要な配列だけが再編成され、さらに、片側の末端の構造が改変され、もう片側にはアデニンの連続配列(ポリA)が付加される。このmRNA成熟化過程では高頻度のエラーが生じることが知られている。
- 注2 品質管理機構: 異常な遺伝子産物を認識し分解することで、遺伝子発現の正確性を保証する機構。
- 注3 リボソーム: mRNAの持つ遺伝情報に従ってアミノ酸同士を連続的に結合させ、タンパク質を合成する装置。
- 注4 新生タンパク質: リボソームによる翻訳反応の中間体であり、合成途中のタンパク質のこと。
- 注5 CATテイル: リボソームによる翻訳反応が停滞した際に新生タンパク質の末端に付加される主にアラニンとスレオニンからなる短いタンパク質(ペプチド)。通常は新生タンパク質をリボソームから押し出すことで効率良い分解を促進する。
- 注6 プログラム細胞死: 多細胞生物が発生の過程や過度なストレスを受けた際になどに誘導する細胞の計画的自殺のこと。

### 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科遺伝子制御薬学分野

稲田 利文教授

電話: 022-795-6874

メールアドレス: [toshifumi.inada.a3@tohoku.ac.jp](mailto:toshifumi.inada.a3@tohoku.ac.jp)

宇田川 剛助教

電話: 022-795-6876

メールアドレス: [udagawa@m.tohoku.ac.jp](mailto:udagawa@m.tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科 総務係

星野公太郎

電話: 022-795-6801