

岩崎RNAシステム生化学研究室 (2024)

主任研究員 岩崎 信太郎 (Ph.D.)



(0) 研究分野

分科会: 生物

キーワード: 翻訳、RNA、翻訳阻害剤、RNA結合タンパク質、次世代シーケンサー

(1) 研究背景と研究目標

生物の最も基本的な原理はDNAからRNA(転写)がつくられ、RNAからタンパク質(翻訳)がつくられるという「分子生物学のセントラルドグマ」である。最近の研究によりRNAの量とタンパク質の量は単純に比例するわけではなく、「翻訳」段階で多くの制御を受け最終的に産生するタンパク質量を緻密に制御していることが分かってきた。本研究室では次世代シーケンサーを使った網羅的解析と古典的生化学の手法を組み合わせ、生物の基本原則たる「翻訳」の詳細な理解に挑戦している。特に、細胞内の翻訳を網羅的に計測する技術としてribosome profiling法がある。この手法を基盤に、広く生物応用し、多様な生命現象で生じる多彩な翻訳制御を理解したい。

(2) 2024年度成果と今後の研究計画

mRNA配列特異的な翻訳阻害剤の発見

がん治療の手法として抗がん剤の使用は主要な方法の一つだが、重い副作用が問題点として挙げられる。DMDA-PatAは、一部のがん細胞に高い毒性を示す反面、通常細胞には毒性が低いことが報告されており、この細胞特異的な毒性は抗がん剤の重い副作用を回避できる可能性を秘めている。DMDA-PatAは翻訳阻害剤として機能することが報告されたが、その分子的な作用機序は未解明だった。我々は、DMDA-PatAは翻訳に関わるタンパク質eIF4AとDDX3をmRNA上の特定のGNGモチーフに強固に結合させ、翻訳開始点を探す走査リボソーム進行の立体障害物となることによってmRNAの翻訳を選択的に抑制することを発見した。本研究は、Nature Communications誌に掲載された (Saito *et al. Nat Commun* 2024)。

翻訳促進因子による翻訳阻害メカニズム

翻訳開始因子であるeIF4Aは長年翻訳促進因子として理解されてきたが、その機能の全貌は不明であった。我々はribosome profiling、質量分析等を駆使し、eIF4Aが翻訳抑制因子eIF4Aの一つであるeIF4A1がRNA結合タンパク質LARP1を介してTOP mRNAに強く結合することを発見した。LARP1は栄養飢餓時にTOP mRNAの翻訳を強く抑制するために必要な因子だが、eIF4A1はLARP1とTOP mRNAの結合を強化することで、TOP mRNAに対する翻訳抑制を強めていることが分かった。この研究成果はNature Structural & Molecular Biology誌に掲載された (Shichino *et al. Nat Struct Mol Biol* 2024)。

網羅的翻訳速度論解析の手法

Ribosome profilingでは「相対的な」翻訳量を計算することができる一方で、mRNA上にribosomeが何個結合している状態を反映しているのか、知ることはできない。更に言えば、mRNA上にribosomeがリクルートされるスピード (翻訳開始速度)を網羅的に計測ができない。この問題を解決する手法としてRibo-Calibration法を開発した。これにより、おおよそ翻訳の開始が22秒に一回、翻訳伸長が4.1秒/コドン、mRNAが分解されるまでに1800回利用される、という速度論がmRNAを網羅しつつ議論できるようになった。この研究成果は、Nature Communications誌に掲載された (Tomuro, Mito *et al. Nat Commun* 2024)。

今後の研究計画

リボソームプロファイリングは、翻訳制御を理解するための強力な手法である。しかし同時に、スループット、細胞内局所性、データ解析など、技術的なハードルも多数存在する。私たちは、このような問題を突破しブレイクスルーを引き起こすべく、新技術開発積極的に取り組んでいる。これによって、既存の手法では捉えることのできなかった新たな

生物学的事象を発見することを目指す。

(3) 研究室メンバー

(2024年度)

(主任研究員)

岩崎 信太郎

(研究員/無期)

七野 悠一

倉田 竜明

(理研基礎科学特別研究員)

河本 尚大

(学振特別研究員PD)

藤 博貴

(特別研究員)

山下 映

(訪問研究員)

Elie Marcel Teyssonniere

(テクニカルスタッフ I)

水戸 麻理

(大学院生リサーチ・アソシエイト)

戸室 幸太郎

(リサーチアソシエイト)

脇川 大誠

(研修生)

塚田 遊磨

Margo Le Creff-Le Balc'h

(アシスタント)

綱島 美穂

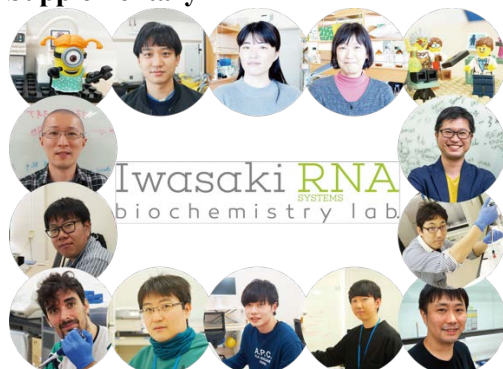
(特別嘱託職員)

横山 理恵

(4) 発表論文等

1. Saito H, Handa Y, Chen M, Schneider-Poetsch T, Shichino Y, Takahashi M, Romo D, Yoshida M, Fürstner A, Ito T, Fukuzawa K, and **Iwasaki S***. DMDA-PatA mediates RNA sequence-selective translation repression by anchoring eIF4A and DDX3 to GNG motifs. *Nat Commun.* 15(1):7418 (2024) DOI: 10.1038/s41467-024-51635-9
2. Tomuro K[#], Mito M[#], Toh H, Kawamoto N, Miyake T, Chow SYA, Doi M, Ikeuchi Y, Shichino Y*, and **Iwasaki S***. Calibrated ribosome profiling assesses the dynamics of ribosomal flux on transcripts. *Nat Commun.* 15(1):7061 (2024) DOI: 10.1038/s41467-024-51258-0
3. Shichino Y*, Yamaguchi T, Kashiwagi K, Mito M, Takahashi M, Ito T, Ingolia NT, Kuba K, and **Iwasaki S***. eIF4A1 enhances LARP1-mediated translational repression during mTORC1 inhibition. *Nat Struct Mol Biol.* 31(10):1557-1566 (2024) DOI: 10.1038/s41594-024-01321-7
4. Fukuchi K[#], Nakashima Y[#], Abe N^{#*}, Kimura S, Hashiya F, Shichino Y, Liu Y, Ogisu R, Sugiyama S, Kawaguchi D, Inagaki M, Meng Z, Kajihara S, Tada M, Uchida S, Li TT, Maity R, Kawasaki T, Kimura Y, **Iwasaki S**, and Abe H*. Internal cap-initiated translation provides efficient protein production from circular mRNA. *Nat Biotechnol.* XXX (2025) DOI: 10.1038/s41587-025-02561-8, Publisher Correction (2025) DOI: 10.1038/s41587-025-02758-x
5. Kaneko S, Miyoshi K, Tomuro K, Terauchi M, Tanaka R, Kondo S, Tani N, Ishiguro K, Toyoda A, Kamikouchi A, Noguchi H, **Iwasaki S**, and Saito K*. Mett11-dependent m⁷G tRNA modification is essential for maintaining spermatogenesis and fertility in *Drosophila melanogaster*. *Nat Commun.* 15(1):8147 (2024) DOI: 10.1038/s41467-024-52389-0

Supplementary



Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/rna_sys_biochem/index.html

<http://iwasakirna.com/ja/>