

20	翻訳品質管理機構RQCの神経細胞での生理機能の解明	稲田 利文
----	---------------------------	-------

【目的】RQC 関連因子の欠損による翻訳異常の実体や、記憶学習における RQC の機能はほとんど不明のままである。リボソーム機能の異常を認識し排除する分子機構の全体像が解明されつつある現状を踏まえ、本研究では RQC の神経細胞における機能解析を目的とした。

【方法】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。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る。一方、異常新生タンパク質に CAT テイルを付加する反応は、ヒトを含む哺乳類細胞では確認されていない。本研究では、品質管理機構の破綻により神経変性が発症する原因の解明を目的に、神経初期培養細胞での神経突起伸長の阻害効果や神経細胞死とその分子基盤を解明することで、RQC の生理機能の解明を進めた。

【結果】異常タンパク質をユビキチン化し分解する E3 ライゲースである LTN1 と CAT テイル付加に必須な NMEF の発現低下条件における異常タンパク質の発現と神経細胞機能への影響を解析した。①哺乳細胞における CAT テイルの確認とアミノ酸組成解析：RQC の標的となる異常タンパク質を精製し、質量分析を行った。その結果、哺乳細胞において RQC 因子である NMEF 依存に CAT テイルが付加されること、またその特徴的なアミノ酸組成が明らかとなった。②哺乳細胞における異常タンパク質への CAT テイルによる細胞死誘導：哺乳細胞における異常タンパク質への CAT テイルの付加によって、アポトーシスが誘導されることが確認された。③マウス神経初代培養細胞の神経突起伸長における RQC の機能解析：shRNA を用いてマウス神経初代培養細胞で RQC 因子をノックダウンし、神経突起伸長を Sholl 解析によって解析した結果、RQC 因子である LTN1 による異常タンパクの分解が欠損すると CAT テイルが付加され、神経突起伸長が阻害されることが明らかとなった。以上の実験結果により、RQC の破綻による異常タンパク質への CAT テイル化が、細胞死や神経突起伸長阻害を誘導することが明らかとなった (Udagawa, Seki, Okuyama *et al.*, *Cell Rep.* 2021)。本研究成果は、タンパク質恒常性の破綻に繋がる異常翻訳の実体解明に貢献するものである。

RQC の破綻による異常タンパク質への CAT テイル化が、細胞死や神経突起伸長阻害を誘導する

