

タンパク質恒常性維持の鍵となるリボソーム動態制御と異常翻訳品質管理機構

稲田 利文^{1,2}

機能欠損タンパク質の合成はタンパク質恒常性の破綻につながり、さらに不良タンパク質の蓄積やオルガネラの損傷、シグナル伝達経路攪乱など、広範な細胞機能障害を引き起こす。最近の翻訳品質管理の分子機構の解析から、異常翻訳の分子実体が衝突リボソームであり、翻訳品質管理機構RQC (ribosome-associated quality control) を引き起こすことが示された。衝突リボソームは特異的ユビキチン化修飾の基質となり、サブユニット乖離後に異常タンパク質の分解を引き起こす。翻訳品質管理機構の生理機能の理解も進み、タンパク質恒常性の破綻に起因する疾患発症の理解の分子基盤となることが明確になってきている。本稿では、mRNAのコドン配列から情報を正確に抽出し、正しいタンパク質を合成する翻訳反応のハブとしてのリボソーム機能の実体解明の現状を紹介する。

1. はじめに

翻訳伸長反応の正確かつ厳密な制御は、正確な遺伝子発現にきわめて重要である。タンパク質の合成途上での翻訳停止は遺伝子産物の機能に重大な欠損を示すため、翻訳停止した合成途中のタンパク質は複数の品質管理機構によって認識され排除される。まず、翻訳伸長の反応が途中で停止した場合、RQC (ribosome-associated quality control) と呼ばれる品質管理機構によって合成途上のポリペプチド鎖のユビキチン化とプロテアソームによる迅速な分解が起こる。また、コドン解読の機能を欠損したリボソームが翻訳中に停滞した場合、NRD (nonfunctional ribosomal RNA decay) と呼ばれる品質管理機構により機能欠損リボソームそのものが分解される。これらの品質管理機構RQCとNRD

において、E3ユビキチンリガーゼが、特異的な翻訳停止状態のリボソームを認識し、リボソームタンパク質の特定の残基をユビキチン化することが、異常翻訳に起因する品質管理機構の普遍的な分子機構であることが明確になってきた。また、翻訳の速度依存なmRNA分解や、小胞体ストレス時の翻訳制御にも、特異的部位でのリボソーム修飾による動態制御が必須であることがわかってきた(表1)。本稿では、タンパク質恒常性維持機構の鍵となるリボソーム動態制御と異常翻訳品質管理の分子機構と生理機能の解明の現状を紹介する。

2. 異常翻訳を解消する翻訳品質管理機構RQC

翻訳品質管理機構RQCは、異常な翻訳を監視し異常タンパク質を合成途中で分解除去する翻訳品質管理機構であり、タンパク質恒常性維持のごく初期段階としてきわめて重要な役割を果たす。急速に理解が進んでいるRQCの分子機構の概略を以下に記述する¹⁻³⁾。

1) RQCの概要

RQCにおいて、異常翻訳を認識し異常タンパク質を分解するまでの、各段階を担う因子が明らかになった。翻訳伸長中のリボソームがmRNA上で強く停滞すると、後続のリボソームが追いつき、先頭で停止したリボソームと衝突する。E3ユビキチン化酵素であるHel2 (ヒトではZNF598) は、このリボソームどうしの衝突を異常な翻訳とみなし、衝突したリボソームをユビキチン化する。ユ

¹ 東京大学医科学研究所RNA制御学分野 (〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1)

² 東北大学薬学研究科遺伝子制御薬学分野 (〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6番3号)

Ribosome dynamics control and translation quality control mechanisms—Key mechanisms to maintain protein homeostasis—

Toshifumi Inada^{1,2} (¹Division of RNA and gene regulation Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai 980-8578, Japan)

本論文の図版はモノクロ(冊子版)およびカラー(電子版)で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930723

© 2021 公益社団法人日本生化学会

表1 特異的ユビキチン化によるリボソーム動態制御

	品質管理機構		mRNA分解制御
	RQC	NRD	
基質	衝突リボソーム (disome・trisome)	停滞リボソーム (コドン解読機能の欠損による停滞)	非最適コドン (空のE部位)
E3 リガーゼ	Hel2 (ZNF598)	Mag2 (RNF10)	Not4
ユビキチン化部位	uS10 K6/K8, eS10 K138/K139	uS3 K212	eS7 K72/K73/K83/K84
品質管理	異常タンパク質分解	停滞リボソームの分解・除去	mRNA分解 (コドン最適化依存)

各リボソームタンパク質がポリユビキチン化されることで、品質管理 (①翻訳品質管理RQC, ②リボソーム品質管理NRD), や発現制御 (③mRNA安定性制御と小胞体ストレス応答) に必要な役割を果たす。品質管理で解消される異常翻訳の分子実体は, ①RQCの場合は衝突リボソーム, ②NRDの場合は, 開始コドンで停滞したリボソームである。それぞれの異常翻訳は, 特異的E3ユビキチンリガーゼ (①RQCではHel2/ZNF598, ②NRDではMag2/RNF10が認識し特異的なリボソームタンパク質をユビキチン化する。ユビキチン化リボソームはRQT複合体によって40S/60Sサブユニットに解離され, その後RQCでは異常タンパク質の分解, NRDでは異常リボソーム自体が分解される。③mRNA安定性制御では, eS7ユビキチン化が必須であるが, 識別因子を含めて分子機構の詳細は不明である。

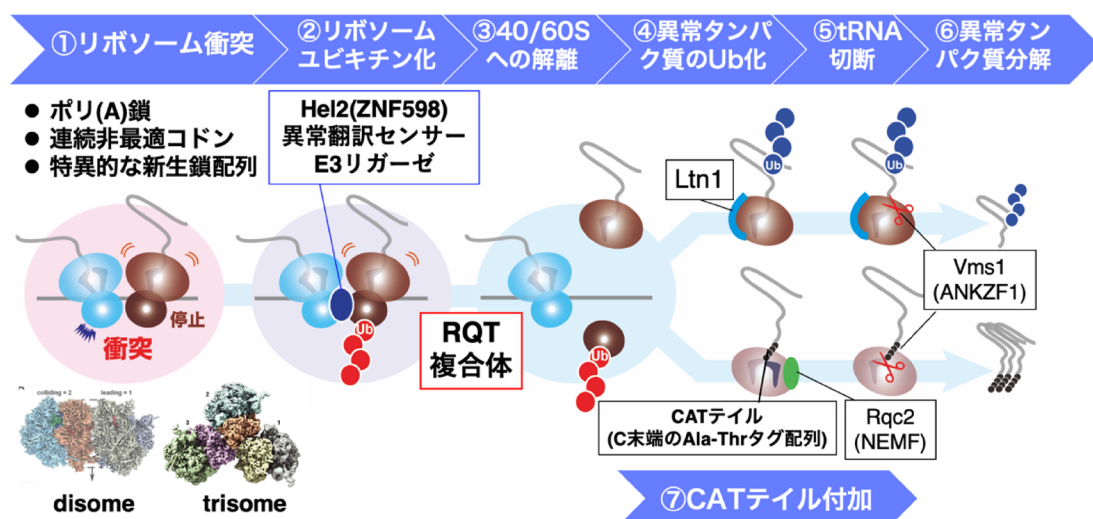


図1 RQCの各段階と各因子の機能

①リボソーム衝突: 終止コドンを持たないノンストップmRNAのポリ(A)鎖や, 連続した非最適コドン, また特異的な新生鎖により翻訳が停滞し, 後続のリボソームが衝突してdisomeもしくはtrisomeが形成される (disome: Ikeuchi *et al.*, *EMBO J* 2019⁴⁾ より引用, trisome: Matsuo *et al.*, *NSMB* 2020⁶⁾ より引用). ②リボソームユビキチン化: disome・trisomeの特異的構造 (40S-40S) を衝突リボソームセンサーのHel2 (ヒトZNF598) が感知して主にuS10にK63型のポリユビキチン鎖を形成する。UB: ユビキチン。③40S/60Sへの解離: RQT複合体のCue3 (ヒトASCC2) のユビキチン結合活性とSlh1 (ヒトASCC3) サブユニットのATP加水分解活性依存的にユビキチン化衝突リボソームが40S/60Sへ解離する。Cue3 (ヒトASCC2) がuS10のK63鎖を直接認識すると考えられる。④異常タンパク質ユビキチン化: 60Sサブユニットに特異的に結合するLtn1がペプチジルtRNAとして存在する異常タンパク質をユビキチン化する。⑤tRNA切断: 異常タンパク質のペプチジルtRNAをリボソームから解離するために, Vms1 (ヒトANKZF1) がtRNA部位を切断する。⑥異常タンパク質分解: tRNAから解離したユビキチン化異常タンパク質はCdc48/Npl4によってリボソームからプロテアソームにリクルートされる。⑦CATテイル付加: Ltn1による異常タンパク質のユビキチン化が欠損した状態で, Rqc2 (ヒトNEMF) によってC末端にアラニンとトレオニンからなるペプチド鎖 (CATテイル) がmRNA非依存的に形成される。CATテイル付加された異常タンパク質は, 凝集体を形成し, ミトコンドリア機能を阻害する²⁶⁾。また神経細胞においては, 凝集体を形成して, 神経突起伸長を阻害し細胞死を誘導する²⁹⁾。

ユビキチン化されたリボソームはサブユニットへと解離し, 途中まで合成された新生ペプチド鎖は分解経路に進む (図1)。

2) 異常翻訳の分子実体としての衝突リボソームとRQT (RQC trigger) 複合体による解消

過去数年の研究の進展により, E3ユビキチンリガーゼ Hel2 (ヒトZNF598) による特異的な基質認識が解明され, 異常翻訳の実体が明らかとなった (図1①)。クライオ電子顕微鏡による単粒子解析で解明された二つの衝突した

リボソーム構造である disome の構造を複数の例と比較することにより、衝突リボソームセンサーである Hel2 が、40S-40S リボソーム間で形成される特殊な構造を認識することが示された。まず出芽酵母において、RQC の基質となる連続したレアコドンを用いて形成された disome が、Hel2 によるユビキチン化の特異的基質であることが示された^{4,6)}。また哺乳類細胞においても、翻訳阻害剤存在下での試験管内翻訳反応系で形成した disome が、Hel2 のヒトオルソログ ZNF598 によりユビキチン化されることが示された^{7,8)}。

出芽酵母の *SDD1* は野生型配列が翻訳停滞を示すユニークな遺伝子であり、翻訳停滞によってタンパク質合成を分解経路へと導く *SDD1* 遺伝子の翻訳停滞配列が同定された。この翻訳停滞の配列を利用することで、RQC の各段階が生化学的に解析可能となった⁶⁾。*SDD1* はミトコンドリアの ATP/ADP 交換機能欠損を過剰発現で相補する因子として同定されたが⁹⁾、その生理機能と RQC による制御の役割は不明であり、今後明らかにする必要がある。リボソームプロファイリングにより、*SDD1* 内の翻訳停滞配列が同定された。この *SDD1* 内の翻訳停滞配列を用いて、1) 翻訳停滞、2) リボソームの衝突による trisome の形成、3) 衝突リボソームに特異的なユビキチン化反応、を試験管内翻訳反応で再構築した。さらに、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析で trisome の構造を明らかにし、disome 構造と比較した。その結果、40S-40S 間で形成される特殊な構造が、Hel2 が認識する特異的構造であり、異常翻訳の実体であることが強く示唆された (図1①)。RQT (ribosome-associated quality control trigger) 複合体は RQC に必須な因子として筆者らが同定した因子であり、4) ユビキチン化に依存した翻訳伸長途中でのサブユニット解離を担う^{5,6)}。*SDD1* 内の翻訳停滞配列を用いて試験管内翻訳反応で形成させたユビキチン化リボソームが、RQT 複合体によってサブユニットに解離する反応を試験管内で再現した (図1②, ③)。以上により、RQT 複合体がユビキチン化衝突リボソームのサブユニット解離を誘導することが証明された。哺乳類細胞においても RQT 複合体が解離反応を担う因子であることが示されているが^{10,11)}、細胞内の RQC 基質である翻訳停滞配列を用いた解離反応の完全再構成が今後の重要な課題である。

3) RQC とストレス応答

リボソーム衝突により誘起されるシグナル伝達と細胞死との関連も明らかになってきている。翻訳伸長阻害剤とアミノ酸飢餓や紫外線 (UV) 照射を含む一般的な細胞ストレス条件時に、リボソーム衝突はストレス活性化プロテインキナーゼ (SAPK) と GCN2 を介したストレス応答経路を活性化する¹²⁾。MAPKKK である ZAK がリボソーム衝突のセンサーとして機能し、SAPK (p38/JNK) と GCN2 シグナル伝達経路の両方を活性化する。ZAK は、衝突するリボソームの最小単位である disome 上で、特異的に自

己リン酸化を行う。また、GCN2 による統合ストレス応答 (integrated stress response : IRS) の活性化と、リボソーム衝突の関連が示唆されている¹³⁾。リボソーム衝突によって RQC と IRS の両方が活性化され、かつ一方の経路の不活性化は他方の過剰活性化をもたらすモデルが提唱された。しかしながら、GCN2 と Hel2 の認識する基質は異なっており、GCN2 はアミノアシル tRNA の細胞内量の低下の結果、空になったリボソームの A 部位を認識する。一方で、Hel2 (ヒト ZNF598) は衝突リボソームの 40S どちらの相互作用部位を識別する。したがって、GCN2 による統合ストレス応答と異常翻訳品質管理機構 RQC の相互の関係を明らかにすることが、今後の重要な課題である。

4) CAT テイルの分子機構と生理的意義

合成途上の異常タンパク質は、60S サブユニットに特異的に結合する Ltn1 によって分解の目印となるユビキチン化を受ける¹⁴⁻¹⁷⁾。ユビキチンプロテアソーム依存分解系の主要因子 Cdc48 と Ufd3 が、ユビキチン化異常タンパク質をプロテアソーム依存の分解に導く (図1④~⑥)^{17,18)}。出芽酵母において、Ltn1 によるユビキチン化が起きない場合に、60S サブユニットの異常新生タンパク質のカルボキシ末端 (C 末端) に、アラニンとトレオニンからなる CAT テイル (C-terminal alanine-threonine tail) と呼ばれるタグ配列が mRNA 非依存的に付加される (図1⑦)¹⁹⁾。

CAT テイルは、異常タンパク質の分解を促進する^{1,20)}。ユビキチン化部位のリシン残基をリボソーム外に露出させることで、Ltn1 によるユビキチン化の基質とする機能が示唆されている。また異常新生タンパク質に CAT テイルを付加する反応は、原核生物にも保存されており、枯草菌での RqcH による Ala 連続配列の付加は分解のシグナルになる^{21,22)}。Hsp15 に相同性を持ち、RqcH と共役して機能する新規因子として RqcP も同定された。クライオ電子顕微鏡による複合体の構造解析により、RqcP はリボソーム P 部位のペプチジル tRNA の構造を安定化することが明らかにされ²³⁾、60S サブユニットでのペプチド形成機構が明らかになりつつある。終止コドンを欠失したノンストップ mRNA の品質管理システムにおいて、異常タンパク質の C 末端に付加される連続した Ala 配列は、プロテアーゼに認識され、異常タンパク質の分解を誘導する^{24,25)}。したがって、異常タンパク質の C 末端への分解タグの付加と迅速な分解は、普遍的な品質管理機構として広く保存されていると考えられる。さらに最近、E3 ユビキチン化酵素複合体 CRL2^{KLHDC10} と、C 末端ルール依存の分解に関与する新規の E3 ユビキチン化酵素である PIRH2/RCHY1 が、C 末端の Ala テイルを持つ RQC 産物に直接結合して分解することが報告され、新規の RQC 経路として注目されている²⁶⁾。

一方で、CAT テイルは凝集体の蓄積を誘導することも報告されている²⁷⁾。LTN1 欠損マウスでは進行性の神経変性と運動機能障害が観察された²⁸⁾。しかしながら、神経変性が発症する原因が CAT テイルによる凝集体の蓄積で

あるかは不明であった。その後、ショウジョウバエでもミトコンドリア機能欠損により翻訳終結活性が低下した場合に、ミトコンドリアタンパク質にCATテイルが付加されることが報告され、哺乳類細胞でも異常タンパク質にCATテイルの付加が起こることが示唆された²⁹⁾。最近、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なった。LTN1依存の異常タンパク質分解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障害やプログラム細胞死を引き起こす³⁰⁾。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さまざまなヒト疾患の発症のリスク要因となるため、CATテイル化されたタンパク質の運命決定機構の理解は、これらの疾患の分子機序の理解につながると期待される。

CATテイルの形成には酵母Rqc2が必須であり、試験管内で再構成されているが²⁰⁾、その形成効率を制御する機構はいまだ不明である。RQCを引き起こす配列として、対応するtRNAの量が少ないレアコドンや、連続した塩基性アミノ酸配列が同定されている。トリプトファンの連続配列もRQCを引き起こすが、Rqc2依存のCATテイルの形成を阻害することが最近判明した³¹⁾。60Sサブユニット中で、8個以上の連続トリプトファンがリボソームトンネルの特定の位置に配置した場合に、CATテイルの形成を阻害した。以上の結果から、Rqc2依存にペプチド結合が形成される分子機構の一端が明らかになった。CATテイルの形成効率の制御機構の理解には、60Sサブユニット中での新生ポリペプチド鎖とリボソームトンネルとの相互作用の詳細や、Rqc2によるアミノアシルtRNAの識別機構を明らかにする必要がある。

5) 異常タンパク質のtRNAからの解離機構

RQCの最終段階では、Ltn1でユビキチン化された異常タンパク質がリボソームから解離し、プロテアソームによって分解される(図1④~⑥)。60Sサブユニット中の異常タンパク質はペプチジルtRNAであり、最終的にユビキチン化異常タンパク質がプロテアソームで分解されるためには、異常タンパク質がtRNAから解離する必要がある。最近、RQCのtRNAから異常タンパク質が解離する分子機構が明らかになってきた³²⁾。通常の翻訳終結時にはeRF1-ABCE1が機能するが³³⁻³⁶⁾、60S上ではVms1(ヒトではANKZF1)がtRNAの解離を担う^{37,38)}。生化学的解析により、Vms1/ANKZF1がtRNA部分を切断することで、異常タンパク質をリボソームから解離することが示された^{39,40)}。次に、クライオ電子顕微鏡によるVms1/ANKZF1と60Sサブユニットの複合体の構造が解明され、Vms1/ANKZF1がtRNAを切断し、合成途上のタンパク質をリボソームから解離させ、分解に導く構造基盤が明らかになった⁴¹⁾。さらに、ANKZF1で切断されたtRNAの最適なりサイクル経路が明らかになった⁴⁰⁾。ELAC1がANKZF1で切断されたtRNA上の2',3'-環状リン酸を除去し、その後

CCAが再付加され、修復されたtRNAは再利用される。

Vms1/ANKZF1によるタンパク質のtRNAからの解離は、CATテイル付加の制御にも重要である。Vms1の欠損細胞では、合成途上の異常タンパク質のリボソームからの解離が遅れ、Rqc2によるCATテイルの付加が異常に亢進する²⁶⁾。Vms1/ANKZF1のtRNA切断活性に異常が生じると、CATテイルの付加が異常に亢進し、CATテイルが伸長したタンパク質は凝集体を形成し、細胞機能の破綻を引き起こす。特に、エネルギー産生をはじめ老化や疾患とも密接に関わるミトコンドリアにおいてタンパク質の顕著な凝集が観察され、ミトコンドリアの機能が破綻することが明らかになった。

6) RQCの生理的意義と疾患

RQCの分子機構の解明が進んだ結果、疾患との関連も明らかになってきている。LTN1欠損下でのCATテイル形成は、神経突起伸長を阻害し、神経細胞死を誘導する²⁹⁾。ZNF598変異が自閉症の患者で確認され⁴²⁾、Rqc2のヒトホモログであるNEMF遺伝子の変異は神経筋疾患との関連が示唆されている⁴³⁾。RQCの細胞内標的を同定する目的で、異常翻訳センサータンパク質であるHel2が結合したリボソームに含まれるmRNAの網羅的解析(Hel2の選択的リボソームプロファイリング)が行われた。その結果、分泌系タンパク質の配送異常を伴う異常翻訳がHel2によって認識され、除去されることが明らかとなった⁴⁴⁾。膜タンパク質などの分泌系タンパク質の大部分は、翻訳伸長段階でSRP(signal recognition particle)に認識されることで共翻訳的に小胞体膜へと配送される。膜タンパク質には疎水性に富んだ領域が多く存在し、親水性の細胞質ではペプチド鎖の折りたたみに支障を来す。そのため、配送過程に異常が生じると、細胞質でタンパク質の凝集体が形成される危険がある。また、一部の膜タンパク質では、SRPの機能低下によるミトコンドリアへの誤配送が報告されており、それによりミトコンドリアの機能不全が惹起される。この解析により、分泌系タンパク質の翻訳伸長過程のごく初期に、Hel2がリボソームと結合するようすが観察され、SRPの機能低下によって、Hel2の結合量がさらに増加することが明らかになった。また、Hel2の欠損下では、SRPの機能低下によって惹起されるミトコンドリアの機能不全や分泌系タンパク質のミトコンドリアへの誤配送も亢進することが明らかになった。以上の結果から、Hel2が分泌系タンパク質の配送異常を早期に識別し、強制的に翻訳を終結させることで、毒性を持った不良タンパク質の蓄積を未然に防ぐことが示唆された(図2)。翻訳に共役した品質管理機構の新たな機能が明らかになったため、Hel2/ZNF598が神経細胞等で同様の機能を保持するか確認する必要がある。

7) 酸化ストレス時の異常翻訳と品質管理

酸化ストレス時の翻訳終結低下による異常翻訳と、品

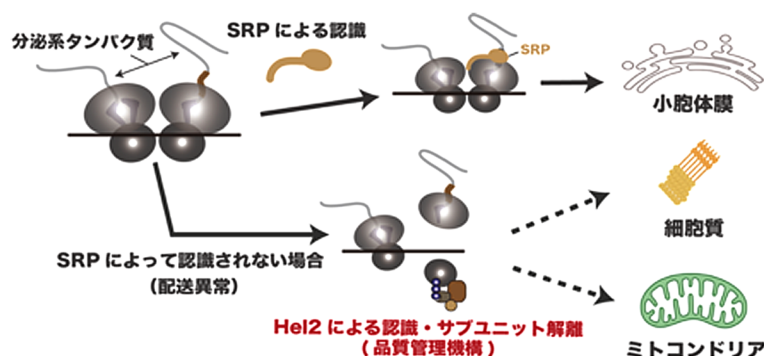


図2 異常翻訳センサー Hel2は、ミトコンドリアに誤配送される分泌系翻訳複合体を解消する
膜タンパク質などの分泌系タンパク質の大部分は、翻訳伸長段階でSRP (signal recognition particle) に認識され共翻訳的に小胞体膜へと配送される。一部の膜タンパク質において、SRPの機能低下によるミトコンドリアへの誤配送と、ミトコンドリアの機能不全が惹起される。今回の解析により、Hel2が分泌系タンパク質の翻訳伸長過程のごく初期にリボソームと結合し、かつSRPの機能低下によってその結合量がさらに増加することが明らかになった。また、Hel2の欠損下では、SRPの機能低下によって惹起されるミトコンドリアの機能不全や分泌系タンパク質のミトコンドリアへの誤配送も亢進することから、Hel2が分泌系タンパク質の配送異常を早期に識別し、強制的に翻訳を終結させることで、毒性を持った不良タンパク質の蓄積を未然に防ぐと考えられる。

質管理の関係も示唆されている。ABCE1は、翻訳終結後にリボソームをリサイクルする反応に必須な因子であるが、その活性はFe/Sクラスター ($[4Fe-4S]^{2+}$) に依存している⁴⁵⁾。Fe/SクラスターはDNAポリメラーゼやDNAヘリカーゼの活性に必須であり、核DNAの合成と修復、リボソームタンパク質合成、およびスクレオチド代謝や細胞の鉄調節等の生理活性に重要である^{46, 47)}。Fe/Sクラスターのアセンブリとアポタンパク質への挿入はミトコンドリアに局在する因子に依存しており、Fe/Sクラスター生合成の欠損は、重度の神経疾患や血液疾患、または代謝性疾患を引き起こす。多くのFe/Sクラスターを含むタンパク質と同様に、ABCE1も酸化ストレス状態で活性が低下することが報告されている⁴⁸⁾。特定の脳領域では、加齢に伴いABCE1の発現が低下し3' UTRを翻訳するリボソームが増加し、かつ3' UTR由来のRNA断片が多く検出される⁴⁹⁾。本来翻訳されない3' UTRが翻訳された場合に、翻訳伸長が阻害されることが報告されており、衝突リボソームは、RQCと共役してmRNAの切断であるNGD (No-go decay) も引き起こす結果、終止コドン近くのmRNAがエンドヌクレアーゼで切断されると考えられる。また鉄欠乏状態においてABCE1の機能が低下し、3' UTRを翻訳するリボソームが増加する結果、ナンセンス依存mRNA分解 (nonsense-mediated mRNA decay: NMD) が抑制される⁵⁰⁾。NMDに必須なUPF1が3' UTRに結合することが、NMDにおける異常な翻訳終結の認識に必須であることから、3' UTRを翻訳するリボソームによってUPF1が解離した結果、NMDが抑制されると考えることができる。ミトコンドリア機能欠損時には、ABCE1の発現が低下し、ミトコンドリア外膜上の複合体Iのサブユニットの翻訳終結が抑制される結果、E3ユビキチン化酵素Not4によってABCE1がユビキチン化され、オートファジー受容体をミトコンドリアにリクルートし、最終的にマイトファジーを誘起する

ポリユビキチンシグナルが形成されることが示唆されている⁵¹⁾。ABCE1の発現低下により翻訳終結が抑制される結果、どのような翻訳異常が起こり品質管理RQCが誘導されるか、また生理機能の低下につながるか、個々のストレスや老化との関連を解析することで明らかにする必要がある。その知見は、酸化ストレスが関与するミトコンドリア機能阻害や老化、また多くの疾患発症のメカニズムの理解にも貢献するものと考えられる。

3. 機能欠損リボソームを分解する品質管理機構NRDとリボソーム量制御

リボソームは、正確なコドン認識と高効率なペプチド結合を担うタンパク質合成の中心装置であるだけでなく、さまざまな因子と相互作用し遺伝子発現に必須な機能を果たす。一方で、リボソーム合成は細胞内の主要な反応であり、細胞のエネルギーの多くを消費し数百の因子が関与する。その合成途上で生じた異常リボソームはさまざまな発現異常の原因となるため、細胞は機能欠損リボソームを認識し排除する品質管理機構NRDを保持している (表1)。最近、すべての生物種で保存されている18S rRNA内の塩基の置換変異によって、正確なコドン識別能を欠損したりリボソームの品質管理が解析された⁵²⁾。機能欠損リボソームの分解には、リボソームタンパク質uS3のK212残基が二段階でユビキチン化されることが必須であり、Mag2によるモノユビキチン化後に、複数のE3ユビキチン化酵素によりポリユビキチン化される。ユビキチン化80Sリボソームは、RQT複合体で各サブユニットに解離され分解される。種々のストレスによりuS3のユビキチン化が亢進することが報告されており、リボソーム分解を誘導するか、分解経路は何かを明確にすることが今後の大きな課題である。

リボソーム運命決定機構の理解には、機能欠損リボソームの品質管理であるNRDとリボファジーとの関連を明らかにする必要がある。リボファジーはオートファジー誘導時のリボソームの分解系であり、主に60Sリボファジーの分子機構が解析されている。出芽酵母では、リボソームタンパク質RPL25 (uL23) は、脱ユビキチン化複合体Ubp3/Bre5およびユビキチン化酵素Ltn1の基質として同定されており、ユビキチン化uL23は60Sリボファジーを抑制することが提唱されている⁵³⁾。栄養飢餓下では、Ltn1が減少し、かつUbp3による脱ユビキチン化により、リボファジーが誘導されるモデルが提唱されている。リボファジーにおいて、Ubp3はユビキチンプロテアソーム依存分解系の主要な因子であるCdc48-Ufd3と共同的に機能するが⁵⁴⁾、詳細は不明である。哺乳類細胞でもmTORC1阻害時の分解機構が解析され、中心因子としてZNHIT3とNUFIP1が同定された⁵⁵⁾。栄養欠乏条件下で、NUFIP1とその結合パートナーであるZNHIT3は、核からオートファゴソーム、リソソームに移動する。NUFIP1はリボファジー受容

体であり、LC3Bに結合し、リボソームをオートリソソームに輸送するモデルが提唱されている。

4. 翻訳速度を感知し mRNA の安定性を決定する仕組み

リボソームユビキチン化は、翻訳品質管理RQCとリボソーム品質管理NRDのみでなく、翻訳速度に依存したmRNA安定性制御にも必須であることが最近見いだされた。

ストレスや環境対応における遺伝子発現制御において、細胞内のmRNA量の調節は重要な役割を果たす。mRNAの発現量は合成と分解の割合で決まっており、翻訳効率とmRNA安定性が比例することが知られている。ほとんどのアミノ酸は複数種類のコドンによってコードされており、同じアミノ酸に対応する同義コドンに対応するtRNAの細胞内存在量には偏りがある。同じアミノ酸をコードする場合でも異なるコドン間では翻訳の伸長速度が異なり、多く使われるコドン（最適コドン）に対応するtRNAは存

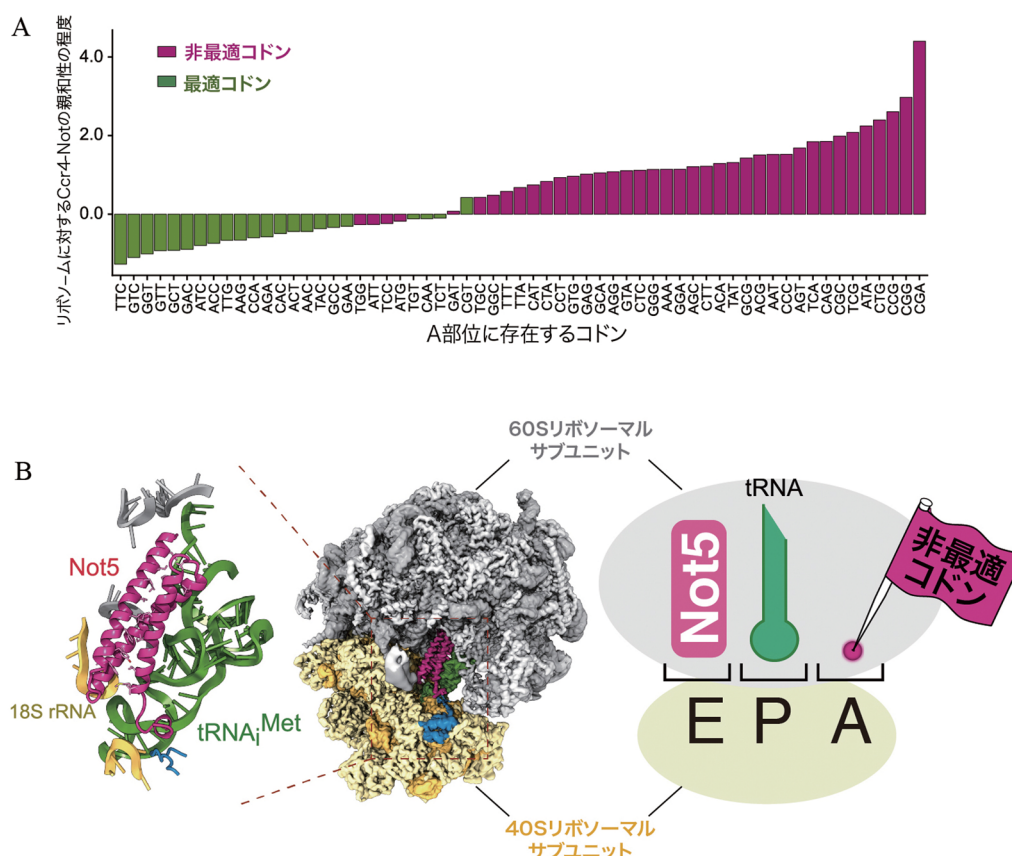


図3 Ccr4-Notによる翻訳速度感知とリボソーム認識の構造的基盤 (Buschauer, Matsuo *et al.*, *Science* 2020⁵⁶⁾ より改変引用)

(A) Ccr4-Notとリボソームの親和性は最適コドンに強い逆相関を示す。縦軸はリボソームに対するCcr4-Not複合体の親和性を、横軸はリボソームのA部位のコドンを示す。非最適コドン(赤)を含むリボソームはCcr4-Not複合体に高い親和性を示し、最適コドン(緑)を含むリボソームは低い親和性を示した。したがって、Ccr4-Not複合体が結合するリボソームのA部位には、より最適度の低いコドンが存在することが明らかになった。(B)左図：クライオ電子顕微鏡を用いたCcr4-Not複合体とA部位にtRNAを含まないリボソームの単粒子解析。Ccr4-Not複合体の構成タンパク質の一つであるNot5が、リボソームのE部位に結合している。ピンクはNot5のアミノ末端領域、緑はtRNA、黄色は40Sリボソームサブユニット、灰色は60Sリボソームサブユニットを示す。右図：リボソームのA部位に非最適コドンが存在する場合、Not5がE部位に結合することでmRNAの分解を引き起こす。

在量が多く、翻訳の伸長速度が早い。その結果、最適コドンを多く含むmRNAは、翻訳効率も高いことが知られている。翻訳の伸長速度は発現量の調節だけでなく、合成されるペプチド鎖のフォールディングやターゲティングなども共役しており、コドンの選択は遺伝子発現において非常に重要な役割を果たしている。

近年、個々のmRNAが持つ固有の安定性が、コドンの最適化で調節されることが示された。コドンの最適化が高いmRNAは安定であり、逆に低いものは不安定であることが網羅的な解析で確認された。これは、翻訳の伸長速度でmRNAの半減期が決定されることを強く示唆している。一方で、コドンの最適化（翻訳の伸長速度）を監視し、個々のmRNAが持つ固有の安定性を決定する機構は依然として不明であった。キャップ構造を除去するDhh1を含め、翻訳速度依存にリボソームと相互作用しmRNA安定性を決定する候補因子の解析が行われたが、リボソームに直接結合する因子は未同定のままであった。この問題を解決するため我々は、mRNAの転写・分解や翻訳抑制に関与するCcr4-Not複合体に注目した⁵⁶⁾。Ccr4-Not複合体は細胞内の主要なポリ(A)短鎖化複合体であり、特異的なRNA結合タンパク質を介して、個別のmRNAの安定性を制御することが広く知られている。我々は、Ccr4-Not複合体がリボソームに直接結合することを見いだした。選択的リボソームプロファイリングにより、Ccr4-Not複合体が特異的に結合するリボソームが翻訳するmRNAの特徴を網羅的に解析した結果、Ccr4-Not複合体は、コドンの最適性が低いmRNAを翻訳するリボソームに対して強い親和性を持つことが明確になった（図3A）。コドンレベルの解析では、Ccr4-Not複合体とリボソームの親和性がコドンの最適化と非常に強い逆相関を示した（図3A）。

また、Ccr4-Not複合体の機能欠損によって、コドン最適化依存的なmRNAの安定性制御が失われた。クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により、リボソームに結合したCcr4-Not複合体の構造を決定したところ、Ccr4-Not複合体の構成タンパク質の一つであるNot5が、A部位にtRNAを含まないリボソームのE部位に結合することが明らかになった（図3B）。翻訳過程において、コドン-アンチコドンの認識はリボソームのA部位で行われる。非最適コドンを翻訳しているリボソームでは、対応するtRNAの存在量が少ないため、A部位にtRNAが結合するまでに長い時間が必要となる。A部位にtRNAが結合しない状態が継続すると、E部位からtRNAが解離する。tRNAが解離し空になったE部位にCcr4-Not複合体が結合し、効率よくmRNAを分解に導くことが示された。以上の結果より、Ccr4-Not複合体は、非最適コドンを翻訳中のリボソームのE部位に効率よく結合することで、コドンの最適化を監視し、mRNAの安定性を制御することが明らかとなった（図4）。コドンの最適化によるmRNAの分解制御機構の実体が明らかになり、長年不明であった遺伝暗号における同義コドンの存在意義がより明確になった⁵⁶⁾。遺伝子の発現制御は生命の根幹であり、翻訳速度に応じたmRNAの安定性制御の理解はさまざまな生命現象と幅広い疾患の病態の理解につながると期待される。このCcr4-Notとリボソームの結合には、リボソームタンパク質RPS7（eS7）のユビキチン化が必須であり⁵⁶⁾、ユビキチン化eS7にリクルートされる因子が足場となってCcr4-Notがリボソームに安定して結合可能になると予想される（表1）。

小胞体内での異常タンパク質の蓄積は細胞に有害であるため、UPR経路を誘導することで応答する。出芽酵母では、小胞体ストレスにより活性化された膜タンパク質Ire1

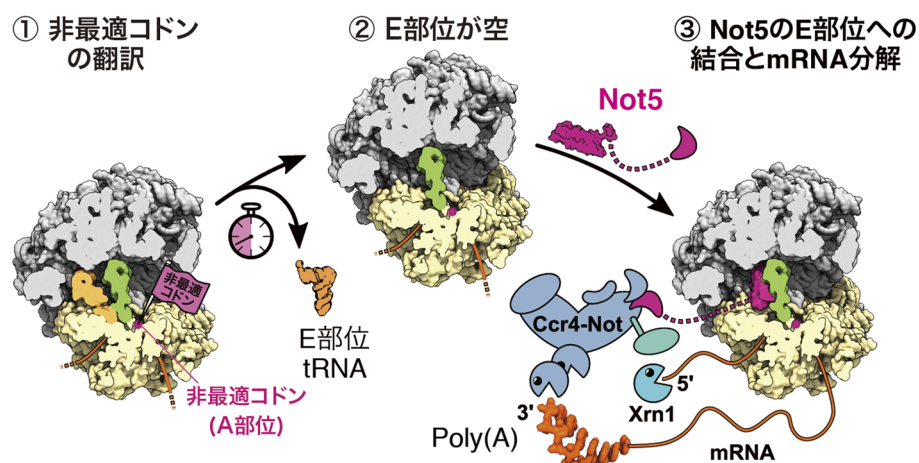


図4 コドンの最適化に依存したmRNAの分解制御機構モデル (Buschauer, Matsuo *et al.*, *Science* 2020⁵⁶⁾ より改変引用)
①非最適コドンがA部位に位置したリボソーム。tRNAの存在量が少ないため、A部位にtRNAが結合するまでの時間が長い。②A部位にtRNAが結合しないため、E部位からtRNAが解離する。③Ccr4-Not複合体のNot5サブユニットのN末端領域がE部位に結合する。リボソームに結合したCcr4-Not複合体がポリ(A)を短鎖化する。さらにキャップ構造の除去後にリボヌクレアーゼXrn1がmRNAを分解する。ピンクはNot5のN末端領域、マゼンダはE部位に結合したtRNA、緑はP部位に結合したtRNA、黄色は40Sリボソームサブユニット、灰色は60Sリボソームサブユニット、オレンジはmRNAを示す。

が、転写因子Hac1の前駆体mRNAをスプライシングし、Hac1が合成されてシャペロン等の転写が誘導される。小胞体ストレス時にリボソームタンパク質のユビキチン化が亢進するため、小胞体ストレス応答に必須なユビキチン化部位を同定した。その結果、E3リガーゼNot4によるeS7のユビキチン化が、小胞体ストレス時の翻訳制御に必須であることが明らかとなった^{57, 58)}。eS7のユビキチン化は、翻訳速度に応じたmRNAの安定性制御にも必要であり、両者の関連を明らかにすることで、リボソーム修飾による発現制御の理解が深まると期待される。

5. 翻訳品質管理機構の生理的意義と異常翻訳に起因する疾患の分子基盤の解明

細胞内の異常タンパク質の蓄積は、さまざまな細胞機能障害を引き起こすため、タンパク質恒常性機構により認識され排除されることが、正常な細胞機能の維持に必要である。翻訳の正確性を向上させ異常タンパク質の産生を未然に防ぐことは、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする一連の神経変性疾患抑制の新規かつ有効なアプローチであると考えられる。リボソーム機能欠損による品質管理の分子機構の理解は、リボソーム病や他の疾患におけるリボソーム異常の実体解明につながると考えられる。

塩基配列に内包されたコドン情報を読み出す仕組みを理解するには、タンパク質合成のハブであるリボソーム動態制御の理解が必須であり、特異的なリボソーム修飾はその鍵となる。リボソームのユビキチン化部位は数百以上同定されており、今回紹介した品質管理やmRNA安定性制御、小胞体ストレス応答における翻訳制御に限らず、より多くの機能を持つ可能性がある。さらに、ユビキチン化に加えリン酸化によるリボソーム活性制御も報告されており、特異的なリボソーム修飾による発現制御と品質管理が今後ますます新しい知見をもたらすことを期待したい。

謝辞

本稿で紹介させていただいた研究成果について、共同研究者の皆さんに深く感謝します。ミュンヘン大学のRoland Beckmann博士と研究室の皆さんとの長年の共同研究は本研究の遂行に必須です。ユビキチンの解析は東京都医学総合研究所の田中啓二先生、佐伯泰先生のご指導ご協力で初めて可能となりました。リボソームプロファイリングはUCバークリーのNicolas Ingolia博士と岩崎信太郎博士にご指導ご協力いただきました。質量分析では産業総合研究所の夏目徹博士、足立俊吾博士にご協力いただきました。研究室メンバー、また多くの院生の努力がすべての研究の土台になっています。この場を借りてお礼申し上げます。そして日本学術振興会、文部科学省、国立研究開発法人日本医療研究開発機構や財団助成金のご支援に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Sitron, C.S. & Brandman, O. (2020) Detection and degradation of stalled nascent chains via ribosome-associated quality control. *Annu. Rev. Biochem.*, **89**, 417–442.
- 2) Joazeiro, C.A.P. (2019) Mechanisms and functions of ribosome-associated protein quality control. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **20**, 368–383.
- 3) Inada, T. (2020) Quality controls induced by aberrant translation. *Nucleic Acids Res.*, **48**, 1084–1096.
- 4) Ikeuchi, K., Tesina, P., Matsuo, Y., Sugiyama, T., Cheng, J., Saeki, Y., Tanaka, K., Becker, T., Beckmann, R., & Inada, T. (2019) Collided ribosomes form a unique structural interface to induce Hel2-driven quality control pathways. *EMBO J.*, **38**, e100276.
- 5) Matsuo, Y., Ikeuchi, K., Saeki, Y., Iwasaki, S., Schmidt, C., Udagawa, T., Sato, F., Tsuchiya, H., Becker, T., Tanaka, K., et al. (2017) Ubiquitination of stalled ribosome triggers ribosome-associated quality control. *Nat. Commun.*, **8**, 159.
- 6) Matsuo, Y., Tesina, P., Nakajima, S., Mizuno, M., Endo, A., Buschauer, R., Cheng, J., Shounai, O., Ikeuchi, K., Saeki, Y., et al. (2020) RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **27**, 323–332.
- 7) Juszkievicz, S., Chandrasekaran, V., Lin, Z., Kraatz, S., Ramakrishnan, V., & Hegde, R.S. (2018) ZNF598 Is a quality control sensor of collided ribosomes. *Mol. Cell*, **72**, 469–481.
- 8) Chandrasekaran, V., Juszkievicz, S., Choi, J., Puglisi, J.D., Brown, A., Shao, S., Ramakrishnan, V., & Hegde, R.S. (2019) Mechanism of ribosome stalling during translation of a poly(A) tail. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **26**, 1132–1140.
- 9) Wang, X. & Chen, X.J. (2015) A cytosolic network suppressing mitochondria-mediated proteostatic stress and cell death. *Nature*, **524**, 481–484.
- 10) Hashimoto, S., Sugiyama, T., Yamazaki, R., Nobuta, R., & Inada, T. (2020) Identification of a novel trigger complex that facilitates ribosome-associated quality control in mammalian cells. *Sci. Rep.*, **10**, 3422.
- 11) Juszkievicz, S., Speldewinde, S.H., Wan, L., Svejstrup, J.Q., & Hegde, R.S. (2020) The ASC-1 complex disassembles collided ribosomes. *Mol. Cell*, **79**, 603–614.
- 12) Wu, C.C., Peterson, A., Zinshteyn, B., Regot, S., & Green, R. (2020) Ribosome collisions trigger general stress responses to regulate cell fate. *Cell*, **182**, 404–416.
- 13) Yan, L.L. & Zaher, H.S. (2021) Ribosome quality control antagonizes the activation of the integrated stress response on colliding ribosomes. *Mol. Cell*, **81**, 614–628.
- 14) Doamekpor, S.K., Lee, J.W., Hepowit, N.L., Wu, C., Charenton, C., Leonard, M., Bengtson, M.H., Rajashankar, K.R., Sachs, M.S., Lima, C.D., et al. (2016) Structure and function of the yeast listerin (Ltn1) conserved N-terminal domain in binding to stalled 60S ribosomal subunits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E4151–E4160.
- 15) Defenouillere, Q., Zhang, E., Namane, A., Mouaikel, J., Jacquier, A., & Fromont-Racine, M. (2016) Rqc1 and Ltn1 prevent C-terminal alanine-threonine tail (CAT-tail)-induced protein aggregation by efficient recruitment of Cdc48 on stalled 60S subunits. *J. Biol. Chem.*, **291**, 12245–12253.
- 16) Lyumkis, D., Doamekpor, S.K., Bengtson, M.H., Lee, J.W., Toro, T.B., Petroski, M.D., Lima, C.D., Potter, C.S., Carragher, B., & Joazeiro, C.A. (2013) Single-particle EM reveals exten-

- sive conformational variability of the Ltn1 E3 ligase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 1702–1707.
- 17) Bengtson, M.H. & Joazeiro, C.A. (2010) Role of a ribosome-associated E3 ubiquitin ligase in protein quality control. *Nature*, **467**, 470–473.
 - 18) Sitron, C.S. & Brandman, O. (2019) CAT tails drive degradation of stalled polypeptides on and off the ribosome. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **26**, 450–459.
 - 19) Shen, P.S., Park, J., Qin, Y., Li, X., Parsawar, K., Larson, M.H., Cox, J., Cheng, Y., Lambowitz, A.M., Weissman, J.S., et al. (2015) Protein synthesis. Rqc2p and 60S ribosomal subunits mediate mRNA-independent elongation of nascent chains. *Science*, **347**, 75–78.
 - 20) Kostova, K.K., Hickey, K.L., Osuna, B.A., Hussmann, J.A., Frost, A., Weinberg, D.E., & Weissman, J.S. (2017) CAT-tailing as a fail-safe mechanism for efficient degradation of stalled nascent polypeptides. *Science*, **357**, 414–417.
 - 21) Lytvynenko, I., Paternoga, H., Thrün, A., Balke, A., Müller, T.A., Chiang, C.H., Nagler, K., Tsapraillis, G., Anders, S., Bischofs, I., et al. (2019) Alanine tails signal proteolysis in bacterial ribosome-associated quality control. *Cell*, **178**, 76–90.
 - 22) Crowe-McAuliffe, C., Takada, H., Murina, V., Polte, C., Kasvandik, S., Tenson, T., Ignatova, Z., Atkinson, G.C., Wilson, D.N., & Hauryliuk, V. (2021) Structural basis for bacterial ribosome-associated quality control by RqcH and RqcP. *Mol. Cell*, **81**, 115–126.
 - 23) Filbeck, S., Cerullo, F., Paternoga, H., Tsapraillis, G., Joazeiro, C.A.P., & Pfeffer, S. (2021) Mimicry of canonical translation elongation underlies alanine tail synthesis in RQC. *Mol. Cell*, **81**, 104–114.
 - 24) Himeno, H., Kurita, D., & Muto, A. (2014) tmRNA-mediated trans-translation as the major ribosome rescue system in a bacterial cell. *Front. Genet.*, **5**, 66.
 - 25) Ayyub, S.A., Gao, F., Lightowers, R.N., & Chrzanowska-Lightowers, Z.M. (2020) Rescuing stalled mammalian mitochondria—what can we learn from bacteria? *J. Cell Sci.*, **133**, jcs231811.
 - 26) Thrün, A., Garzia, A., Kigoshi-Tansho, Y., Patil, P.R., Umbaugh, C.S., Dallinger, T., Liu, J., Kreger, S., Patrizi, A., Cox, G.A., et al. (2021) Convergence of mammalian RQC and C-end rule proteolytic pathways via alanine tailing. *Mol. Cell*, **81**, 2112–2122.
 - 27) Izawa, T., Park, S.H., Zhao, L., Hartl, F.U., & Neupert, W. (2017) Cytosolic protein vms1 links ribosome quality control to mitochondrial and cellular homeostasis. *Cell*, **171**, 890–903.
 - 28) Chu, J., Hong, N.A., Masuda, C.A., Jenkins, B.V., Nelms, K.A., Goodnow, C.C., Glynn, R.J., Wu, H., Masliah, E., Joazeiro, C.A., et al. (2009) A mouse forward genetics screen identifies LISTERIN as an E3 ubiquitin ligase involved in neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 2097–2103.
 - 29) Wu, Z., Tantray, I., Lim, J., Chen, S., Li, Y., Davis, Z., Sitron, C., Dong, J., Gispert, S., Auburger, G., et al. (2019) MISTER-MINATE mechanistically links mitochondrial dysfunction with proteostasis failure. *Mol. Cell*, **75**, 835–848.
 - 30) Udagawa, T., Seki, M., Okuyama, T., Adachi, S., Natsume, T., Noguchi, T., Matsuzawa, A., & Inada, T. (2021) Failure to degrade CAT-tailed proteins disrupts neuronal morphogenesis and cell survival. *Cell Rep.*, **34**, 108599.
 - 31) Mizuno, M., Ebine, S., Shounai, O., Nakajima, S., Tomomatsu, S., Ikeuchi, K., Matsuo, Y., & Inada, T. (2021) The nascent polypeptide in the 60S subunit determines the Rqc2-dependency of ribosomal quality control. *Nucleic Acids Res.*, **49**, 2102–2113.
 - 32) Inada, T. (2019) tRNA recycling on stalled ribosomes. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **26**, 340–342.
 - 33) Brown, A., Shao, S., Murray, J., Hegde, R.S., & Ramakrishnan, V. (2015) Structural basis for stop codon recognition in eukaryotes. *Nature*, **524**, 493–496.
 - 34) Hellen, C.U.T. (2018) Translation termination and ribosome recycling in eukaryotes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **10**, a032656.
 - 35) Gouridis, G., Hetzert, B., Kiosze-Becker, K., de Boer, M., Heinemann, H., Nürenberg-Goloub, E., Cordes, T., & Tampé, R. (2019) ABCE1 controls ribosome recycling by an asymmetric dynamic conformational equilibrium. *Cell Rep.*, **28**, 723–734.
 - 36) Becker, T., Franckenberg, S., Wickles, S., Shoemaker, C.J., Anger, A.M., Armache, J.P., Sieber, H., Ungewickell, C., Berninghausen, O., Daberkow, I., et al. (2012) Structural basis of highly conserved ribosome recycling in eukaryotes and archaea. *Nature*, **482**, 501–506.
 - 37) Verma, R., Reichermeier, K.M., Burroughs, A.M., Oania, R.S., Reitsma, J.M., Aravind, L., & Deshaies, R.J. (2018) Vms1 and ANKZF1 peptidyl-tRNA hydrolases release nascent chains from stalled ribosomes. *Nature*, **557**, 446–451.
 - 38) Zurita Rendón, O., Fredrickson, E.K., Howard, C.J., Van Vranken, J., Fogarty, S., Tolley, N.D., Kalia, R., Osuna, B.A., Shen, P.S., Hill, C.P., et al. (2018) Vms1p is a release factor for the ribosome-associated quality control complex. *Nat. Commun.*, **9**, 2197.
 - 39) Kuroha, K., Zinoviev, A., Hellen, C.U.T., & Pestova, T.V. (2018) Release of ubiquitinated and non-ubiquitinated nascent chains from stalled mammalian ribosomal complexes by ANKZF1 and Pth1. *Mol. Cell*, **72**, 286–302.
 - 40) Yip, M.C.J., Savickas, S., Gygi, S.P., & Shao, S. (2020) ELAC1 repairs tRNAs cleaved during ribosome-associated quality control. *Cell Rep.*, **30**, 2106–2114.
 - 41) Su, T., Izawa, T., Thoms, M., Yamashita, Y., Cheng, J., Berninghausen, O., Hartl, F.U., Inada, T., Neupert, W., & Beckmann, R. (2019) Structure and function of Vms1 and Arb1 in RQC and mitochondrial proteome homeostasis. *Nature*, **570**, 538–542.
 - 42) Krumm, N., Turner, T.N., Baker, C., Vives, L., Mohajeri, K., Witherspoon, K., Raja, A., Coe, B.P., Stessman, H.A., He, Z.X., et al. (2015) Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nat. Genet.*, **47**, 582–588.
 - 43) Martin, P.B., Kigoshi-Tansho, Y., Sher, R.B., Ravenscroft, G., Stauffer, J.E., Kumar, R., Yonashiro, R., Müller, T., Griffith, C., Allen, W., et al. (2020) NEMF mutations that impair ribosome-associated quality control are associated with neuromuscular disease. *Nat. Commun.*, **11**, 4625.
 - 44) Matsuo, Y. & Inada, T. (2021) The ribosome collision sensor Hel2 functions as preventive quality control in the secretory pathway. *Cell Rep.*, **34**, 108877.
 - 45) Barthelme, D., Dinkelaker, S., Albers, S.V., Londei, P., Ermeler, U., & Tampé, R. (2011) Ribosome recycling depends on a mechanistic link between the FeS cluster domain and a conformational switch of the twin-ATPase ABCE1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 3228–3233.
 - 46) Stehling, O., Wilbrecht, C., & Lill, R. (2014) Mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis and human disease. *Biochimie*, **100**, 61–77.
 - 47) Lill, R. & Freibert, S.A. (2020) Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis. *Annu. Rev. Biochem.*, **89**, 471–499.
 - 48) Alhebshi, A., Sideri, T.C., Holland, S.L., & Avery, S.V. (2012) The essential iron-sulfur protein Rli1 is an important target

- accounting for inhibition of cell growth by reactive oxygen species. *Mol. Biol. Cell*, **23**, 3582–3590.
- 49) Sudmant, P.H., Lee, H., Dominguez, D., Heiman, M., & Burge, C.B. (2018) Widespread accumulation of ribosome-associated isolated 3' UTRs in neuronal cell populations of the aging brain. *Cell Rep.*, **25**, 2447–2456.
 - 50) Zhu, X., Zhang, H., & Mendell, J.T. (2020) Ribosome recycling by ABCE1 links lysosomal function and iron homeostasis to 3' UTR-directed regulation and nonsense-mediated decay. *Cell Rep.*, **32**, 107895.
 - 51) Wu, Z., Wang, Y., Lim, J., Liu, B., Li, Y., Vartak, R., Stankiewicz, T., Montgomery, S., & Lu, B. (2018) Ubiquitination of ABCE1 by NOT4 in response to mitochondrial damage links co-translational quality control to PINK1-directed mitophagy. *Cell Metab.*, **28**, 130–144.
 - 52) Sugiyama, T., Li, S., Kato, M., Ikeuchi, K., Ichimura, A., Matsuo, Y., & Inada, T. (2019) Sequential ubiquitination of ribosomal protein uS3 triggers the degradation of non-functional 18S rRNA. *Cell Rep.*, **26**, 3400–3415.
 - 53) Ossareh-Nazari, B., Niño, C.A., Bengtson, M.H., Lee, J.W., Joazeiro, C.A., & Dargemont, C. (2014) Ubiquitylation by the Ltn1 E3 ligase protects 60S ribosomes from starvation-induced selective autophagy. *J. Cell Biol.*, **204**, 909–917.
 - 54) Ossareh-Nazari, B., Bonizec, M., Cohen, M., Dokudovskaya, S., Delalande, F., Schaeffer, C., Van Dorsselaer, A., & Dargemont, C. (2010) Cdc48 and Ufd3, new partners of the ubiquitin protease Ubp3, are required for ribophagy. *EMBO Rep.*, **11**, 548–554.
 - 55) Wyant, G.A., Abu-Remaileh, M., Frenkel, E.M., Laqtom, N.N., Dharamdasani, V., Lewis, C.A., Chan, S.H., Heinze, I., Ori, A., & Sabatini, D.M. (2018) NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy. *Science*, **360**, 751–758.
 - 56) Buschauer, R., Matsuo, Y., Sugiyama, T., Chen, Y.H., Alhusaini, N., Sweet, T., Ikeuchi, K., Cheng, J., Matsuki, Y., Nobuta, R., et al. (2020) The Ccr4–Not complex monitors the translating ribosome for codon optimality. *Science*, **368**, eaay6912.
 - 57) Matsuki, Y., Saito, T., Nakano, Y., Hashimoto, S., Matsuo, Y., & Inada, T. (2020) Crucial role of leaky initiation of uORF3 in the downregulation of HNT1 by ER stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **528**, 186–192.
 - 58) Matsuki, Y., Matsuo, Y., Nakano, Y., Iwasaki, S., Yoko, H., Udagawa, T., Li, S., Saeki, Y., Yoshihisa, T., Tanaka, K., et al. (2020) Ribosomal protein S7 ubiquitination during ER stress in yeast is associated with selective mRNA translation and stress outcome. *Sci. Rep.*, **10**, 19669.

著者寸描

●稲田 利文 (いなだ としふみ)



東京大学医科学研究所RNA制御学分野教授，東北大学大学院薬学研究科遺伝子制御薬学分野教授，AMED-CREST研究代表者。博士（理学）。

■略歴 1964年鹿児島県奄美大島生。87年東京大学理学部生物化学科卒業。92年同大学院理学系研究科生物化学科博士課程修了，博士（理学）取得。同年名古屋大学理学研究科分子生物科助手，2001年

名古屋大学大学院理学研究科分子生物科助教授，10年東北大学大学院薬学研究科教授，21年より現職。

■研究テーマと抱負 コドン配列から情報を正確に抽出し，正しいタンパク質を合成する翻訳反応のハブとしてのリボソーム機能を解明し，遺伝子暗号の実体解明につなげたい。

■ウェブサイト <http://www.inada-lab.ims.u-tokyo.ac.jp>

■趣味 体操日本の復活映像を見ること。