

岩崎RNAシステム生化学研究室 (2020)

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) 2020年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

抗がん作用をもつ翻訳阻害剤rocaglamide Aの分子メカニズムの理解

多くのがん細胞において翻訳の異常亢進が見られることがよく知られている。この異常翻訳を抑える翻訳阻害剤を抗がん剤として応用する試みが注目を集めている。Rocaglamide Aやその派生化合物は正にそのような活性をもつ化合物である。しかしながら、その翻訳抑制の分子メカニズムは不明な点が多い。我々はrocaglamide Aの標的として、これまで知られていなかった翻訳開始因子eIF4Aに加えて、DDX3と呼ばれるタンパク質を発見した(発表論文2)。また、rocaglamide Aはドミナントネガティブ様の作用メカニズムをもっていることから、eIF4AおよびDDX3の発現総量が多いがん細胞がより選択的に増殖抑制を受ける、ということが明らかにした。

スプライシング調節化合物spliceostatin Aの新作用の解明

RNAスプライシングの調節化合物であるspliceostatin Aは抗がん活性を持つことが知られていた。しかしながら、spliceostatin Aによるスプライシング調節と抗がん作用の間の関係は十分に理解されてこなかった。我々はspliceostatin Aがスプライシングの調節とは別に、mRNAと非コードRNAであるMALAT1の未成熟切断と異常poly(A)鎖付加を誘導する、という新機能をもつことを明らかにした(発表論文1)。

リボソーム衝突位置を同定する手法の開発

翻訳中のリボソームはORFの特定コドンで一時停止することが知られている。しかしながら、どのmRNAのどのコドン位置でリボソームが一時停止するか、ということは技術的困難さから明らかにされてこなかった。この問題を解決するために、**disome profiling**法という手法を開発した(発表論文5)。リボソームが一時停止すると次にやってくるリボソームと衝突する、ということを利用し、リボソーム2つ分(disome)が生じさせるfootprintを回収し次世代シーケンサーで解析する。この手法によって、1コドン分解能でリボソーム衝突位置、リボソーム一時停止位置を網羅的に解析することが可能になった。

今後の研究計画

以上の成果はribosome profilingに代表される次世代シーケンサーを用いた解析手法を応用、改変してきたものになる。これらを更に多様な生物種、分子に応用し、翻訳制御が司る新たな生命現象の発見につなげたい。また、既存の手法の限界を突破し、さらに高感度、高精度、ハイスループットな技術を開発することを目指す。

(3) 研究室メンバー

(2020年度)

(主任研究員)

岩崎信太郎

(研究員)

松浦絵里子

(基礎科学特別研究員)

七野悠一

(特別研究員)

山城はるな

(テクニカルスタッフ)

水戸麻理

(国際プログラム・アソシエイト)

Chen Mingming、

Apostolopoulos Antonios

Han Peixun

(研究生)

牧野支保

(研修生)

斉藤大寛、藤田智也、木村悠介

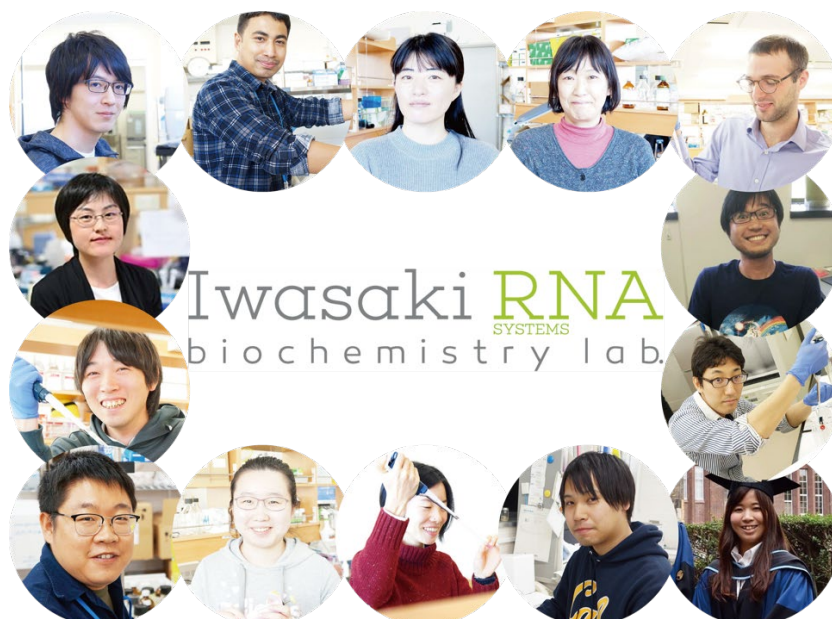
(アシスタント)

横山理恵

(4) 発表論文等

1. Yoshimoto R, Chhipi Shrestha JK, Schneider-Poetsch T, Furuno M, Burroughs MA, Noma S, Suzuki H, Hayashizaki Y, Mayeda A, Nakagawa S, Kaida D, **Iwasaki S***, and Yoshida M*. Spliceostatin A interaction with SF3B1 limits U1 snRNP availability and causes premature cleavage and polyadenylation. *Cell Chem Biol.* S2451-9456(21)00111-2. (2021) DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.03.002
2. Chen M, Asanuma M#, Takahashi M#, Shichino Y, Mito M, Fujiwara K, Saito H, Floor SN, Ingolia NT, Sodeoka M, Dodo K, Ito T, and **Iwasaki S***. Dual targeting of DDX3 and eIF4A by the translation inhibitor rocaglamide A. *Cell Chem Biol.* 28(4):475-486.e8. (2021) DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.11.008 (#: equal contribution)
3. Suzuki Ta, Yashiro Y, Kikuchi I, Ishigami Y, Saito H, Matsuzawa I, Okada S, Mito M, **Iwasaki S**, Ma D, Zhao X, Asano K, Lin H, Kirino Y, Sakaguchi Y, and Suzuki Ts. Complete chemical structures of human mitochondrial tRNAs. *Nat Commun.* 11(1):4269. (2020) DOI: 10.1038/s41467-020-18068-6
4. Nakazawa K, Shichino Y, **Iwasaki S**, and Shiina N. Implications of RNG140 (caprin2)-mediated translational regulation in eye lens differentiation. *J Biol Chem.* 295(44):15029-15044. (2020) DOI: 10.1074/jbc.RA120.012715
5. Han P, Shichino Y, Schneider-Poetsch T, Mito M, Hashimoto S, Udagawa T, Kohno K, Yoshida M, Mishima Y, Inada T, and **Iwasaki S***. Genome-wide survey of ribosome collision. *Cell Rep.* 31(5):107610. (2020) DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107610

Supplementary



Laboratory Homepage

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

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