

2026 年 8 月 19 日

小さいけれど、いないと困る！最小タンパク質の機能解明 リボソーム異常が細胞や個体に与える影響理解の手掛かりに

【本研究のポイント】

- ・リボソームタンパク質^{注 1)}の中で最も小さいタンパク質 RPL41 の機能は不明であった。
- ・RPL41 を欠損してもヒト培養細胞とマウスは生存可能であることが分かった。
- ・RPL41 はリボソームの構造ダイナミクスの安定化や翻訳エラーの抑制、アミノ酸配列の長いタンパク質の恒常性維持に重要であることが分かった。

【研究概要】

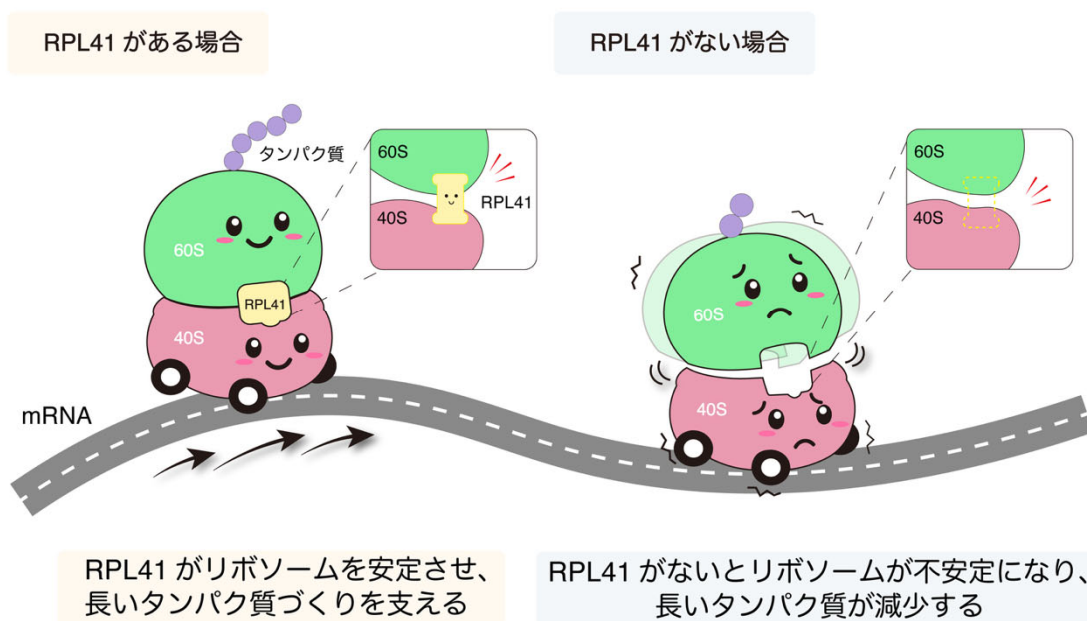
名古屋大学大学院理学研究科および環境医学研究所の松本 有樹修 教授と同大学大学院理学研究科の市原 知哉 助教、平田 実奈 博士後期課程学生、北海道大学大学院水産科学研究院(研究当時:東北大学)の横山 武司 准教授、東北大学大学院生命科学研究科の藤野 真帆 修士課程学生、国立遺伝学研究所の豊田 敦 特任教授らの研究グループは、哺乳類のリボソームタンパク質 RPL41 が、リボソームの構造ダイナミクスの安定化と、長いタンパク質の恒常性維持に重要な役割を果たすことを発見しました。

リボソームは、約 80 種類のリボソームタンパク質とリボソーム RNA から構成されています。一般的に、リボソームタンパク質は 1 種類でも欠損するとリボソーム機能が破綻し、細胞やマウスにとって致命的であると考えられています。本研究グループは、「欠損しても生存できるリボソームタンパク質が存在するのではないか」という逆転の発想から探索を行い、RPL41 を欠損した細胞とマウスが生存可能であることを見出しました。

本研究では、細胞およびマウスにおいて RPL41 を欠損させ、その機能を詳しく解析しました。クライオ電子顕微鏡法^{注 2)}(Cryo-EM)による構造解析と翻訳動態解析の結果、RPL41 はリボソームの構造ダイナミクスを安定化し、翻訳エラーを抑制することが明らかになりました。さらに、RPL41 の欠損によって、特に長いタンパク質の発現量が減少するとともに不溶化が増加し、マウスでは成長遅延が認められました。これらの結果から、RPL41 は正確で効率的な翻訳を支え、長いタンパク質の恒常性を維持するうえで重要であることが示されました。

RPL41 はヒトの全身で発現しています。リボソーム機能や翻訳の異常はさまざまな疾患と関連することから、本研究で明らかになった RPL41 の機能は、リボソーム異常が細胞や個体に与える影響を理解するための新たな手掛かりになることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 19 日午前 9 時 01 分(日本時間)付国際学術雑誌「Nucleic Acids Research」に掲載されました。



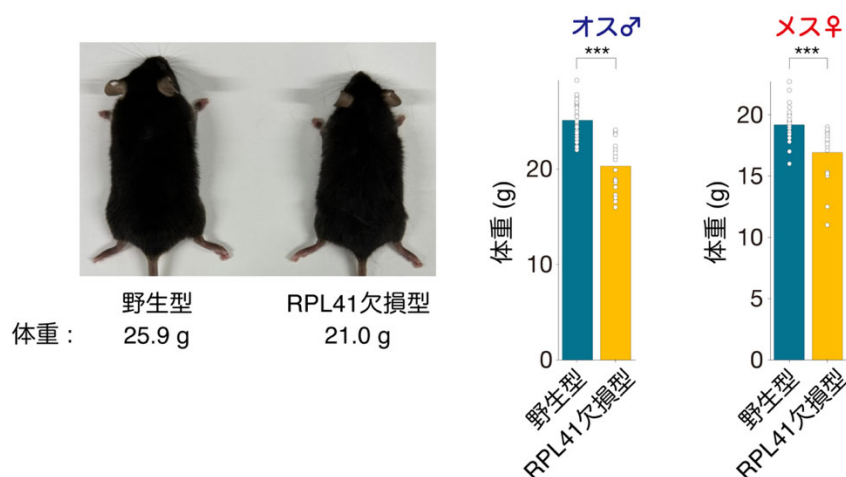
【研究背景と内容】

リボソームは、タンパク質を合成する翻訳の過程を担う巨大な複合体です。真核生物のリボソームは、60S 大サブユニットと 40S 小サブユニットからなり、全体で約 80 種類のリボソームタンパク質と 4 種類の rRNA から構成されています。

これらリボソームタンパク質は、通常一つでも欠損するとリボソームの機能が破綻してしまうため、細胞やマウスにとって致死的です。これまでに、私たちの研究グループはリボソームタンパク質の一つである RPL3 を欠損させた RPL3 欠損マウスを作製しましたが、このマウスは胎生早期に死亡してしまいます。

一方でこれまでの研究により、リボソームタンパク質 RPL29 を欠損したマウスは成長遅延を示すものの、生存可能であることが報告されています。RPL29 は類似タンパク質がなく全身に発現しているにもかかわらず、リボソームの最低限の機能維持には必須ではない、非必須リボソームタンパク質であると言えます。しかしながら、哺乳類において欠損しても生存可能なリボソームタンパク質がどのような機能を担うのかは、十分に明らかになっていません。

研究グループは、リボソームタンパク質 RPL41 を欠損した酵母が生存可能であることに着想を得て、RPL41 は非必須リボソームタンパク質なのではないかと仮説を立てました。そこで、RPL41 を欠失した培養細胞とマウスを作製したところ、予想通り、細胞もマウスも生存可能であることが分かりました。一方で、RPL41 欠損マウスは成長遅延を示したことから、リボソームの機能を補助する役割を果たしているのではないかと考えられました(図 1)。そこで、クライオ電子顕微鏡法とリボソームプロファイリング法^{注 3)}を用いてリボソームの状態を調べました。

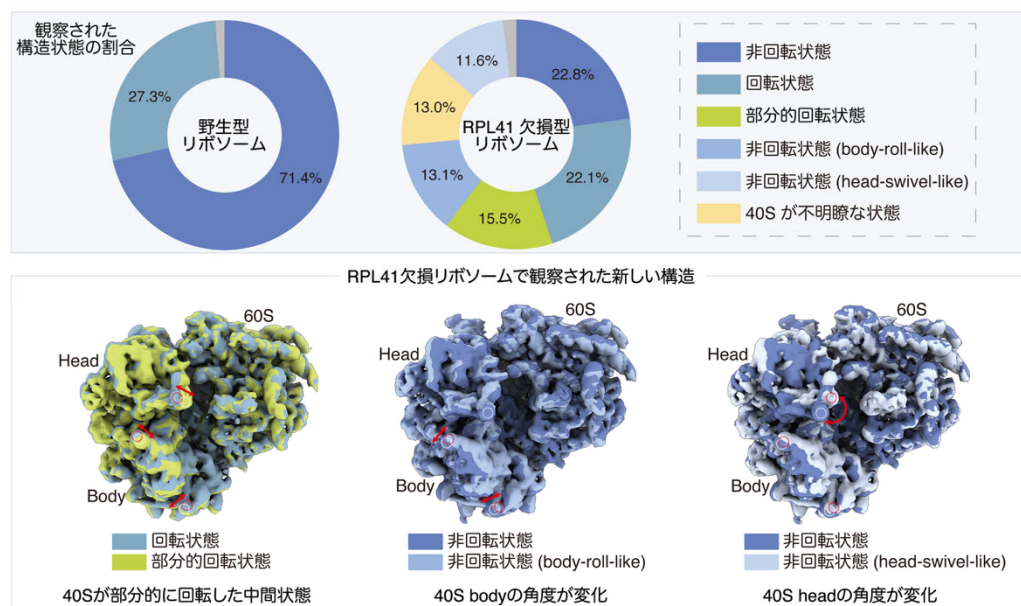


Hirata et al., Nucleic Acids Research (2026)より一部改変

図 1: RPL41 欠損マウスは成長遅延を示す

RPL41 は、リボソームタンパク質の中で最も小さく、塩基性アミノ酸^{注4)}を非常に多く含むタンパク質です。また、大サブユニットと小サブユニットの境界領域に位置することから、大サブユニットと小サブユニットの会合に影響する可能性が考えられました。そこで、RPL41 欠損リボソームの構造解析を行ったところ、多様な構造状態のリボソームが観察されました(図 2)。これらを詳細に解析すると、大サブユニットと小サブユニットの相対的な配置が変化した、多様な中間的構造状態を取っていることが分かりました。この結果から、RPL41 はサブユニット間の構造ダイナミクスを安定化し、リボソームの適切な構造変化を支える役割を持つことが示されました。

RPL41 欠損により、リボソームの構造状態が多様化



Hirata et al., Nucleic Acids Research (2026)より一部改変

図 2: RPL41 の欠損により生じる多様なリボソーム中間構造

リボソームプロファイリング法の結果からは、RPL41 を欠損すると翻訳速度が低下することが示唆されました。さらに、翻訳エラーを定量するレポーター実験により、RPL41 の欠損が翻訳エラーの増加を引き起こすことが明らかになりました。構造解析の結果を踏まえると、RPL41 はリボソームの構造を安定化させることで、翻訳速度の維持と翻訳エラーの抑制に寄与すると考えられました。

次に、プロテオーム解析^{注5)}を行い、タンパク質の量を網羅的に解析したところ、RPL41 を欠損すると、特にアミノ酸配列の長いタンパク質の発現量が減少していました。この変化は細胞とマウスで共通して見られたため、マウスの成長遅延に關与する可能性が考えられました。

以上の結果から、RPL41 はリボソームの構造ダイナミクスを安定化することで、翻訳の正確性を維持し、特に長いタンパク質の産生を支える役割を持つことが明らかになりました。さらに、このような翻訳機能の低下が、個体における成長遅延につながる可能性が示されました。

【成果の意義】

リボソームは、遺伝情報に基づいてタンパク質を合成する、生命活動に不可欠な装置です。近年、リボソームの構成は必ずしも一様ではなく、個々のリボソームタンパク質が翻訳の効率や正確性を調節する特有の役割を持つ可能性が注目されています。しかし、リボソームタンパク質のほとんどは生命維持に必須であるため、それらの個別機能を詳しく調べることは困難でした。

本研究では、欠損しても細胞やマウスが生存できる RPL41 に着目することで、RPL41 が巨大な翻訳装置を補助することが示されました。本研究で明らかになった RPL41 の機能は、リボソーム構造のわずかな不安定化が、翻訳の正確性や特定のタンパク質の恒常性、さらには個体の成長にまで影響することを示すものです。リボソーム機能や翻訳の異常は、がんを含むさまざまな疾患との関連が知られています。本研究の成果は、こうした異常が細胞や個体に与える影響を理解するための基礎的な手掛かりになると期待されます。

本研究は、日本学術振興会および文部科学省の科学研究費助成事業『JP23H00378』『JP20H05928』、科学技術振興機構の創発的研究支援事業『JPMJFR2312』、ならびに日本医療研究開発機構（AMED）の研究支援事業『26tm0424231h0003』『26wm0625327h0002』の支援のもとで行いました。

また、CRYO ARM 300 II を用いたクライオ電子顕微鏡解析は、AMED の研究支援事業『JP20am0101095』の支援のもと、東北大学次世代医療イノベーション研究センターにおいて実施しました。

【用語説明】

注 1)リボソームタンパク質:

リボソームRNA(rRNA)とともに、タンパク質合成を担うリボソームを構成するタンパク質。ヒトを含む真核生物のリボソームには約 80 種類が含まれ、リボソームの形成や構造の維持、翻訳の調節などに関与する。

注2)クライオ電子顕微鏡法:

生体試料を急速凍結し、透過型電子顕微鏡を用いて観察する手法。タンパク質や、リボソームなどの巨大複合体の立体構造解析に広く使われている。

注3)リボソームプロファイリング法:

リボソームが結合する mRNA 配列を決定する手法。どの遺伝子がどの程度の効率で翻訳されているかを知ることができる。さらに、翻訳速度の定量や、翻訳される領域の決定にも応用することができる。

注4)塩基性アミノ酸:

塩基性を示す側鎖を持つアミノ酸。代表的なものとして、アルギニン、リジン、ヒスチジンの3種類がある。

注5)プロテオーム解析:

ゲノムにコードされているタンパク質の総体をプロテオームと呼び、それを解析することをプロテオーム解析と呼ぶ。プロテオーム解析には質量分析計がよく用いられる。

【論文情報】

雑誌名:Nucleic Acids Research

論文タイトル:RPL41 stabilizes ribosome dynamics and supports long-protein homeostasis in mammals

著者:平田 実奈(名古屋大学)、藤野真帆(東北大学)、市原 知哉(名古屋大学)、唐 宏浩(清華大学)、成田 桃子(東京大学)、岩崎 わかな(理化学研究所)、白石 千瑳(名古屋大学)、白石 大智(名古屋大学)、幡野 敦(新潟大学)、鈴木 亨(東京大学)、阿部 藤吉郎(新潟大学)、高見 知代(新潟大学)、三城(佐藤) 恵美(名古屋大学)、豊田 敦(国立遺伝学研究所)、松本 雅記(新潟大学)、田中 良和(東北大学)、伊藤 拓宏(理化学研究所)、稲田 利文(東京大学)、中山 敬一(東京科学大学)、横山 武司(東北大学、現北海道大学)、松本 有樹修(名古屋大学)

DOI: 10.1093/nar/gkag797

【研究者連絡先】

名古屋大学大学院理学研究科/環境医学研究所

教授 松本 有樹修(まつもと あきのぶ)

TEL:052-789-2966 FAX:052-789-2965

E-mail: matsumoto.akinobu.i3@f.mail.nagoya-u.ac.jp

北海道大学大学院水産科学研究院

准教授 横山 武司(よこやま たけし)

TEL:0138-40-8800

E-mail: takeshi.yokoyama@fish.hokudai.ac.jp

Press Release

国立遺伝学研究所

特任教授 豊田 敦(とよだ あつし)

E-mail: atoyoda@nig.ac.jp

【報道連絡先】

名古屋大学総務部広報課

TEL:052-558-9735 FAX:052-788-6272

E-mail: nu_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp

北海道大学社会共創部広報課

TEL:011-706-2610 FAX:011-706-2092

E-mail: jp-press@general.hokudai.ac.jp

国立遺伝学研究所

E-mail: prkoho@nig.ac.jp