

2023 年度「地神芳文記念研究助成」

成果報告要旨

研究題目： 栄養飢餓による TOR の不活化がリボソーム遺伝子をヘテロクロマチン化する分子機構

研究者： 平井隼人

所属： 東京大学 大学院総合文化研究科

栄養は、すべての生物の生存にとって必要不可欠な要素であるが、必ずしも常に栄養が豊富な環境下に身を置けるわけではない。そのため、多くの生物は栄養飢餓に適応して生存するための戦略を進化させてきた。その一例が、飢餓時にリボソーム生合成を抑制する仕組みである。

リボソームは、ゲノム DNA から転写された mRNA の情報に基づいてタンパク質を合成する装置であり、さまざまなタンパク質を活発に合成する必要があるため、細胞内に大量に存在する。これは栄養が豊富な環境下では問題ないが、栄養が枯渇した際には、速やかにリボソームの生合成や活動を停止させ、細胞内資源の消費を抑える必要がある。

このような飢餓によるリボソーム生合成の抑制は、栄養シグナル伝達経路の一つである TOR (Target of Rapamycin) によって制御されることが、出芽酵母を用いた研究により古くから明らかにされてきた。しかしながら、出芽酵母で解明された制御メカニズムが、その他の生物に保存されているかについては、ほとんど研究されていないのが現状である。そこで本研究課題では分裂酵母をモデル生物として、TOR 経路がどのようにリボソーム生合成の制御に関与しているかを解明することを目指した。

その結果、リボソームを構成する 4 種類のリボソーム RNA (rRNA) および約 80 種類のリボソームタンパク質をコードする遺伝子の多くが、TOR の不活性化によって発現抑制されることが明らかとなった。さらに、発現が抑制される仕組みを調べたところ、これらの遺伝子領域においてクロマチンが高度に凝集したヘテロクロマチンが形成されることがわかった。重要なことに、出芽酵母と分裂酵母（およびヒト）では、ヘテロクロマチン形成のメカニズムが大きく異なることが知られている。本発表では、出芽酵母と異なるメカニズムによるリボソーム関連遺伝子のヘテロクロマチン形成の具体的な仕組みについて報告する。

2023 年度「地神芳文記念研究助成」

成果報告要旨

研究題目： 魚類特異的な N 型糖鎖脱離酵素 Ngly2 の生物学的重要性の証明

研究者： 本田 晃伸

所属： 理化学研究所 開拓研究本部 鈴木糖鎖代謝生化学研究室

魚類の卵巣や受精卵には、タンパク質に結合していない遊離した N 型糖鎖（遊離 N 型糖鎖）の蓄積が確認されている。これら蓄積された遊離 N 型糖鎖は構造上の特徴から卵黄を形成するビテロジェニンや表層胞顆粒に局在するヒョーソフォリン由来であると考えられている。ビテロジェニンは初期発生における重要な栄養源であり、ヒョーソフォリンは表層反応に関する重要なタンパク質である。このことから、特定のタンパク質から N 型糖鎖の脱離反応は魚類の胚発生において、重要な生物学のプロセスであることが示唆されている。

脊椎動物において、糖タンパク質から糖鎖を脱離する酵素としては、細胞ペプチド：N-グリカナーゼ（PNGase; 哺乳動物における遺伝子名、*Ngly1*）が知られている。*Ngly1* は中性 pH 付近で最大活性を示し、新生糖タンパク質の品質管理機構の一つである小胞体関連分解に関与するほか、特定のタンパク質の Asn → Asp の変換による活性化（アミノ酸編集）に関与することが知られている。魚類においても中性付近での PNGase 活性や遺伝子が確認されており、*Ngly1* による糖鎖代謝・プロセッシング機構は脊椎動物間で広く保存されていると考えられている。一方、魚類には他の脊椎動物では存在しない、酸性に至適 pH を持つ酸性 PNGase が存在する。したがって、この酸性 PNGase による糖鎖分解機構は魚類特有であり、魚類独自の生理機能を持つことが予想されるが、この酸性 PNGase に関して責任酵素遺伝子は同定されていなかった。

我々はこの酸性 PNGase をコードする責任遺伝子をゼブラフィッシュで同定し、*ngly2* と命名した。本発表では我々がこれまでに得られた *Ngly2* に関する酵素学的性状に加え、*ngly2* 欠損ゼブラフィッシュの解析で明らかになった知見に関して紹介する。