群馬大学大学院理工学府

分子生物科学研究室（行木研）

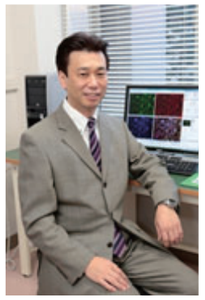
https://molbio.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/

■研究テーマ
- ●細菌およびミトコンドリアにおける翻訳停滞解消機構の解明
- ●ミトコンドリア病の発症機序の解明
- ●翻訳系を介した抗生物質耐性機構の解明

■キーワード
翻訳系，蛋白質合成系，リボソーム，ミトコンドリア，抗生物質

■産業界の相談に対応できる技術分野
遺伝子工学全般，Flow cytometry解析，蛋白質精製，NMRによる蛋白質の立体構造解析

■主な設備
遺伝子解析全般，ルミノ・イメージアナライザー，蛍光顕微鏡，プレートリーダー



行木信一 准教授

連 絡 先
理工学府分子科学部門　行木（なめき）　信一（のぶかず）
TEL　0277-30-1425　e-mail　nameki@gunma-u.ac.jp

研究概要

ミトコンドリアにおける翻訳停滞解消機構の研究　～ミトコンドリア病の発症機序の解明～

◆

遺伝情報の翻訳は、リボソームを中心として多くの因子が複雑に関わり、核酸情報をアミノ酸に質的に変換させるという生命システムの根幹をなす重要な過程です。しかし、実際には細胞内では様々な原因により翻訳が滞ることが知られています（翻訳停滞）。例えば、転写が不完全に終わり終止コドンをもたないmRNAが生成された場合などです。この停滞状態を放置すると、その細胞は致死的な影響を受けます。真正細菌および真核生物ではそれぞれ異なった翻訳停滞解消機構がありますが、細胞小器官であるミトコンドリアでは、独自の翻訳系（蛋白質合成系）をもつにも関わらず、翻訳停滞に関する研究は長い間注目されてきませんでした。当研究室では、ヒトミトコンドリアで起こる翻訳停滞の解消にICT1蛋白質が直接関与することを世界に先駆けて報告しました（図1）。さらに、ミトコンドリアではもう一つの翻訳停滞解消因子C12orf65蛋白質が必須なことが明らかとなってきました。ここで重要なことは、その遺伝子の機能不全によりミトコンドリア病（COXPD7：脳筋症、Leigh症候群、痙性対麻痺などの病態を示す）を発症している患者が日本を含め世界中で報告されてきたことでした。しかし、ヒト培養細胞では、この遺伝子の発現抑制は著しく増殖能が低下してしまうので、研究を効率よく行えません。そこで、この遺伝子の生物種間での保存性の高さに着目し、当研究室では酵母を使ってC12orf65の研究を行うことにしました。その結果、ICT1との翻訳停滞解消に関する役割分担が明らかになるとともに、その欠損によってどのような影響を細胞に与えるかを詳細に分析できました。以上により、ミトコンドリア病を発症する作用機序を考える上で重要な情報を提供することに成功しました（2021年3月、プレスリリース）。

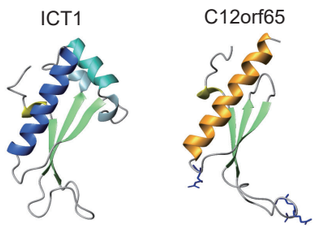


図1　NMRによる蛋白質の立体構造解析

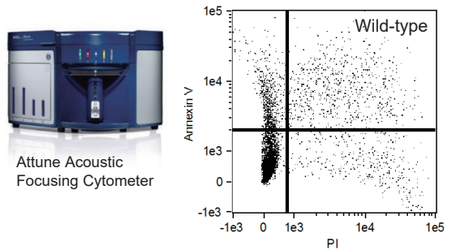


図2　Flow cytometoryによるアポトーシス解析
蛍光色素PIおよびAnnexin Vを用いた。

特徴と強み

微生物、ゼブラフィッシュ、マウスを使って複合的にヒトの疾患の根本的原因を解明する。

◆◆

遺伝病や遺伝子の機能不全による疾患の治療および薬剤開発において、それらの疾患の発症機序そしてその根本的な原因を知ることはとても重要なことです。ヒトの培養細胞やマウスを使用できる場合は問題ないかもしれませんが、概して、疾患を起こす遺伝子を人工的に機能不全にすると、培養細胞やマウスが致死的になることがよくあり、研究の妨げとなります。しかし、細胞を成立させている基本的な遺伝子の多くは、生物種を超えてよく保存されています。つまり、ヒトの細胞を使わなくても、他の生物種を使うことによって機能解析を進めることができるわけです。

本研究室では、マウス（群馬大・生調研）やゼブラフィッシュ（大阪大）を専門にする先生方と共同研究することで、目的とする遺伝子の欠損が脊椎動物に与える影響を考慮しながら、微生物（大腸菌、酵母など）を使って、複合的に遺伝子の機能解析を行っています。方法は、生物種に合わせて多岐にわたります。例えば、様々な生物種における遺伝子欠損体（欠損株）の作製、蛋白質精製、NMRによる蛋白質の立体構造解析（図1）、Flow cytometry解析（図2）、蛍光顕微鏡観察（図3）を行っています。

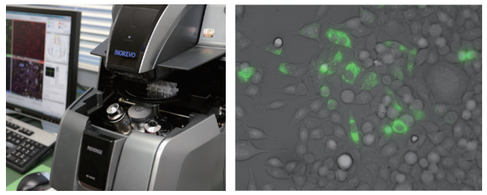


図3　蛍光顕微鏡およびヒト培養細胞の写真
特定のミトコンドリアを蛍光染色した。

今後の展開

翻訳停滞解消因子による抗生物質耐性機構の研究～新規な作用機序をもつ抗菌剤の開発～

◆◆◆

現在、新型コロナウィルス感染症の世界的大流行（パンデミック）に対し、ワクチン接種によって感染の収束に向かうことが期待されています。しかし、ウイルスの感染症にはこのような対策がありますが、細菌による感染症の中には、既存の抗菌薬（抗生物質）のすべてが効かない（殺せない）ものがあります。このような多くの抗菌薬に耐性を獲得した細菌を多剤耐性菌といいます。実は、感染症に関しては、ウイルスよりも多剤耐性菌の危険性を重視する多くの専門家がいます。この細菌に効く新たな抗菌薬の開発が期待されますが、これまでと全く異なる作用機序であることがより有効です。当研究室では、これまでの研究過程の中で、翻訳停滞解消因子が抗生物質を起因とした翻訳停滞を特異的に解消していることを発見しました（図4）。これは、新規の抗生物質耐性機構を示しています。当研究室ではこの機構を阻止する薬剤を開発すれば、これまでと異なる作用機序の抗菌薬となるのではないかと考え、現在研究を進めています。

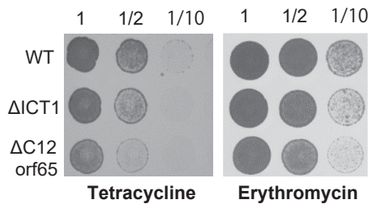


図4　酵母を使ったスポットアッセイ
抗生物質による欠損株の増殖能への
影響を調べた。