

No.	23-1011	
Project Title	UFMIシステムによるリボソーム品質管理：分子機構から生理機能まで	
Principal Investigator	Masaaki Komatsu (Juntendo University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Toshifumi Inada (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	石村亮輔 (順天堂大学・医学部・助教)
	Project Member (s)	野田展生 (北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

研究代表者の小松は、新規翻訳後修飾システムである UFM1 修飾系を発見し、その分子機構と生理機能の解明を主導してきた (Komatsu et al., *EMBO J*, 2004; Kang et al., *J Biol Chem*, 2007; Tatsumi et al., *J Biol Chem*, 2010 など)。ユビキチン様タンパク質 UFM1 は前駆体として合成され、UFM1 特異のプロテアーゼ UFSP1 により切断されて C 末端にグリシンを露出した成熟型となる。成熟型 UFM1 は E1 様酵素 UBA5 により活性化され、E2 様酵素 UFC1 へと転移された後、標的タンパク質へ共有結合する。この修飾は UFSP2 による脱修飾により可逆的に制御される動的な翻訳後修飾システムである。UFM1 修飾系の生理的意義は長らく不明であったが、2016 年に研究代表者らは Bonneau らのグループと独立に、UBA5 遺伝子変異が小児てんかん性脳症の原因となることを同定した (Muona, Ishimura et al., *Am J Hum Genet*, 2016; Colin et al., *Am J Hum Genet*, 2016)。これを契機として、UFM1 修飾系に関わる複数の因子の遺伝子変異が神経発達疾患の原因として相次いで報告されている。近年、UFM1 修飾系は小胞体 (ER) ストレス応答に関与することに加え、小胞体におけるリボソーム品質管理機構 (ER-RQC) と密接に関連することが明らかになりつつある。本共同研究では、RQC 研究を先導する稲田利文教授との連携により、UFM1 修飾系における ER-RQC 制御機構の解明に取り組んだ。

その結果、研究代表者らは、UFM1 がリボソームタンパク質 RPL26 に付加されることで翻訳停滞産物の除去を促進することを明らかにした。さらに、UFM1 E3 リガーゼ複合体 (UFL1-UFBP1-CDK5RAP3) が「writer」と「reader」の両機能を兼ね備え、翻訳装置上に品質管理機構を直接構築するという従来にない作動原理を提示した (*Sci Adv*, 2023)。

加えて、UFM1 脱修飾酵素 UFSP2 が ER 膜タンパク質 ODR4 と複合体を形成し、脱 UFM 化反応を空間的に制御することを明らかにした。この UFSP2-ODR4 複合体は UFMylation の動的制御に必須であり、その破綻が UFMylated リボソームの異常蓄積と ER-RQC 機構の障害を引き起こすことを示した (右図)。これらの成果は現在国際誌に投稿中であり (*Mol Cell*, revised manuscript submitted)、神経発達異常の分子基盤の理解に直結する重要な知見である。さらに、これらの知見は UFM1 修飾系が ER 上のリボソーム品質管理を担う中核的システムであることを示すものであり、翻訳装置におけるプロテオスタシス制御の新たな概念を提示するものである。また現在、本共同研究体制 (小松-稲田-野田) を基盤として、クライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) 解析による UFM1 修飾系の作動原理の構造基盤の解明を展開しており、本研究成果を発展させたさらなる分子機構の解明が進行している。さらに研究代表者らは、UFM1 修飾系の分子機構および生理機能を体系的に整理した総説を発表しており (*Mol Cell*, 2024; *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2026 など)、本分野の基盤形成にも大きく貢献している。

ER-RQC における UFSP2 による脱 UFM1 化の機構と意義

