

膜タンパク質生合成経路の活性を維持する新しいしくみを発見しました

【研究のポイント】

- クロストリジウム菌において、タンパク質膜組込装置 YidC の活性低下に呼応しバックアップの YidC の細胞内合成を促進する因子 Clm を発見しました。
- Clm は、自身の合成を一時停止（翻訳アレスト）する性質を持つことが分かっていたのですが、今回、翻訳アレストが、YidC の合成を促進するのに必要であることが分かりました。
- クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析および変異解析から、Clm とリボソームとの相互作用様式と、それを介した翻訳アレストのメカニズムの詳細を明らかにしました。
- Clm の翻訳アレストがタンパク質膜組込経路で解除されるメカニズムを分子動力学シミュレーションでモデル化しました。

【概要】

生命科学研究所の千葉志信教授と吉田真悠さん（同大学院修士課程卒業生）、藤原圭吾研究員（現国立遺伝学研究所）、高田啓研究員（現富山県立大講師）らは、ドイツハンブルク大学の Daniel N. Wilson 博士、マックス・プランク研究所の Lars V. Bock 博士、筑波大学の尾花望博士らとの国際共同研究で、クロストリジウム綱に属する細菌が持つ、膜タンパク質生合成経路^{*1}の活性を維持する新しいしくみを発見しました。膜タンパク質の生合成経路は、すべての生物の細胞において、生存に必須の基本的な機能です。そのため、その経路が常に正しくはたらくためのしくみは、細胞の機能維持のメカニズムを理解する上で重要です。また、今回研究対象としたクロストリジウム綱に属する細菌の中には、大腸炎を引き起こす病原菌も含まれているため、今回得られた知見は、病原性細菌の進化や生態の理解にも繋がる可能性が期待されます。

この研究成果は、日本時間 2026 年 5 月 18 日（月）18:00 付で、英国科学誌「Nature Communications」に掲載されます。

【背景】

細胞内で合成されるタンパク質の一部は、細胞膜へと組み込まれ、細胞膜を超えた物質の輸送や情報の受容・伝達という、細胞の生育に必須の役割を担います。これらの膜タンパク質が正しくはたらくためには、これらが細胞膜に正しく組み込まれる必要があります。これを担う因子のひとつが、YidC と呼ばれるタンパク質膜組込装置^{*2}です。YidC は、バクテリアからヒトまであらゆる生物が持つ重要なタンパク質です。

以前、千葉教授らは、枯草菌において、YidC の細胞内量を調節するしくみを発見していました（参考文献 1）。特に、その鍵を握る因子 MifM は、自身を合成しているリボソーム^{*3}と相互作用することで、その合成（翻訳^{*4}）を一時停止（翻訳アレスト^{*5}）するユニークな性質があることを見つけていました。また、その性質と、MifM の遺伝子と YidC の遺伝子が隣接していることが、細胞内における YidC の活性変動の感

知やその合成量の調節にそれぞれ必要であることも見出していました。一方、最近になり、同研究グループは、翻訳アレストを起こす因子を多数発見することにも成功していました（参考文献2）。興味深いことに、そのうちのひとつ、Climは、YidCと、遺伝子レベルで隣接していました。これらのことから、千葉教授らは、Climも、MifMと同様、翻訳アレストという独自の機構を用い、YidCの活性変動を感知し、その合成量を必要に応じて調節する鍵因子であると考えました。しかしながら、その実験的な証拠はありませんでした。それに加え、MifMとClimは、互いの分子構造（アミノ酸配列）に全く類似性が見られなかったことから、Climが具体的にどのようなメカニズムで翻訳アレストを起こすのか、どのようなしくみでYidCの合成制御に関与するのかなどについても、全く未解明でした。

【研究プロセスと成果】

今回、千葉教授らの研究グループは、遺伝学的な手法を用い、Climが、翻訳アレストを介してYidCの活性をモニタリングし、その活性低下に応答してYidCの合成を促進することを示しました。一方、Wilson博士らは、クライオ電子顕微鏡を用い、リボソーム中で翻訳アレストを引き起こしているClimの構造を解明しました（図）。この構造解析と並行して、千葉教授らは、次世代シーケンサーなどを駆使したClimの網羅的な変異解析などを行いました。この両研究グループの解析結果を組み合わせることで、Climとリボソームとの相互作用様式や、翻訳アレストに重要な相互作用部位、翻訳アレストの分子メカニズムの詳細が明らかになりました。さらに、Bock博士らは、分子動力学シミュレーションを駆使し、Clim自身がYidCによって細胞膜へ挿入されることで、Climが引っ張られ、それに伴い翻訳アレストが解除される様子をモデル化しました。

以上のように、異なる実験技術を持つ研究グループが国際共同研究を行うことで、Climの多角的な解析が可能となり、その結果、クロストリジウム菌が膜タンパク質の生合成経路のはたらきを維持するための詳細なメカニズムが分子レベルで明らかになりました。

【本研究の学術的な意義と今後の展望】

タンパク質は、一般的に、合成が完了した後に細胞内で機能します。ところが、Climは、翻訳アレストを起こすことで、合成途上鎖の状態では生理機能を発揮します。そのため、今回の研究成果は、タンパク質の機能発現に関する理解を拡張するという意味でも非常に重要です。また、タンパク質合成（翻訳）や、細胞膜の機能維持のしくみを理解する上でも重要なものです。

一方で、翻訳アレストの研究は、産業分野を支える知識基盤としての可能性も秘めています。リボソームによるタンパク質合成の生産性向上を目指す研究は、持続可能社会の形成を支える「バイオものづくり」を推進するための重要な研究分野のひとつですが、翻訳アレスト研究は、翻訳効率の向上を目指す研究と表裏一体だからです。さらに、今回のClimの発見は、病原性細菌の生態や進化についての理解にもつながることが期待されます。

【参考文献】

1. Chiba, S., Lamsa, A. and Pogliano, K. (2009) A ribosome-nascent chain sensor of membrane protein biogenesis in *Bacillus subtilis*. *EMBO J.* 18, 3461-3475. doi: 10.1038/emboj.2009.280.

2. Fujiwara, K., Tsuji, N., Yoshida, M., Takada, H., Chiba, S. (2024) Patchy and widespread distribution of bacterial translation arrest peptides associated with the protein localization machinery. Nat Commun. 15, 2711. doi: 10.1038/s41467-024-46993-3.

【用語・事項の解説】

1. 膜タンパク質合成経路：細胞膜に存在するタンパク質が、リボソームで合成され、細胞膜へと組み込まれるまでの一連の経路。
2. タンパク質膜組込装置：膜タンパク質を細胞膜に組み込むためのしくみ。YidC や Sec 装置などが知られている。
3. リボソーム：細胞内で mRNA の塩基配列に基づいてタンパク質を合成する装置。
4. 翻訳：リボソームが mRNA の塩基配列（遺伝情報）に基づいてタンパク質を合成する過程。
5. 翻訳アレスト：リボソームによるタンパク質の合成（翻訳）が一時停止（アレスト）する現象。

【論文情報】

論文タイトル	Diverse mechanisms of translation arrest by a Clostridia ribosome stalling peptide ClIM (クロストリジウムのリボソーム停止ペプチドClIMの多様な翻訳アレストメカニズム)
掲載誌	英国科学誌「Nature Communications」
掲載日	2026年5月18日(月) 18:00(日本時間)
著者	Mayu Yoshida ^{1,*} , Felix Gersteuer ^{2,*} , Ole Berendes ³ , Keigo Fujiwara ^{1,4} , Haaris A. Safdari ² , Helge Paternoga ² , Hiraku Takada ^{1,5} , Nozomu Obana ⁶ , Helmut Grubmüller ³ , Lars V. Bock ³ , Daniel N. Wilson ^{2,#} , Shinobu Chiba ^{1,#} 1 京都産業大学、2 ハンブルク大学、3 マックス・プランク研究所、4 国立遺伝学研究所、5 富山県立大、6 筑波大学 *同等貢献、#共責任著者

【研究に関する問い合わせ】

京都産業大学教授 千葉 志信 (ちば しのぶ)

TEL : 075-705-1504 Email : schiba@cc.kyoto-su.ac.jp

研究室ホームページ : <https://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~k4563/index-j.html>

国立遺伝学研究所 特命助教 藤原 圭吾 (ふじわら けいご)

TEL : 055-981-6827 Email : kig.fujiwara@nig.ac.jp

富山県立大学 講師 高田 啓 (たかだ ひらく)

TEL : 0766-56-7500 Email : hirakut58@pu-toyama.ac.jp

筑波大学 助教 尾花 望 (おばな のぞむ)

TEL: 029-853-3213 Email: obana.nozomu.gb@u.tsukuba.ac.jp

【報道に関する問い合わせ】

京都産業大学 広報部

TEL: 075-705-1411 FAX: 075-705-1987

E-mail: kouhou-bu@star.kyoto-su.ac.jp

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室

TEL: 055-981-5873

Email: prkoho@nig.ac.jp

富山県立大学事務局 教務課 情報研究係

TEL: 0766-56-7500 FAX: 0766-56-6182

E-mail: johokenkyu@pu-toyama.ac.jp

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040 FAX: 029-853-2014

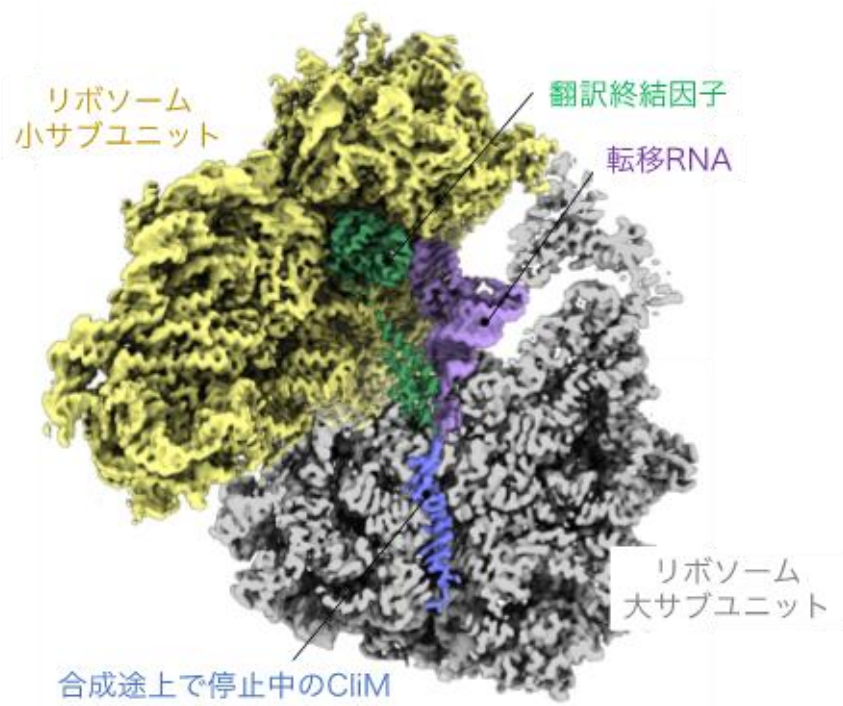
E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

【謝辞】

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (研究課題番号: 20H05926、21K06053、25K02230 [千葉]、19K16044、21K15020 [藤原]、23K05017 [高田]、21K07018、25K01926 [尾花])、科学技術振興機構 (JST) さきがけ (JPMJPR24ND [藤原])、ACT-X (JPMJAX21BC [高田])、武田科学振興財団[千葉、高田]、公益財団法人大阪発酵研究所研究助成金 (G-2021-2-063 [千葉]、G-2024-2-071 [藤原]、G-2025-2-093 [高田])、Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG (WI3285/13-1) (Wilson)、Multiscale Bioimaging (EXC 2067/1-390729940 [Bock、Grubmüller])。

【添付資料】



クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析で明らかになった ClfMのリボソーム中での構造