

第308回 化学コースコロキウムのご案内

「eIF2とeIF2Bによる翻訳開始調節機構」

伊藤 拓宏 チームリーダー(理化学研究所)

令和3年2月4日(木曜日) 4限 zoomによるオンライン開催

真核生物における翻訳開始はリボソームとmRNAに加えて、eukaryotic Initiation Factor (eIF)と呼ばれる数多くの因子によって調節されている。そのうちeIF2はヘテロ三量体のタンパク質因子であり、GTP依存的に開始メチオニルtRNAをリボソームに運搬する。eIF2Bは5種類のサブユニットが2セットからなるヘテロ十量体であり、eIF2に特異的なグアニンヌクレオチド交換因子である。ある種の細胞内ストレスはそれぞれのストレスに対応したeIF2キナーゼを活性化し、それらによってリン酸化されたeIF2はeIF2Bのヌクレオチド交換活性を阻害し、その結果、通常の翻訳開始は抑制される一方で、一部のストレス応答に必要な翻訳は活性化することが古くから知られている。原因の異なるストレスがeIF2のリン酸化に集約されているため、このストレス応答経路は統合的ストレス応答(Integrated Stress Response, ISR)と呼ばれている。

UCSFのWalter研究室で細胞ベースのスクリーニングにより単離されたISRを抑制する小分子ISRIB(Integrated Stress Response Inhibitor)は、ISRを効率よく抑制するのみならず、数々の神経変性疾患の病状の進行を抑えることが明らかになってきており、その機能発現機構とISRIBをベースにした医薬品開発は非常に注目を浴びている。私のグループは、eIF2とeIF2B、ISRIBが関わる翻訳開始調節の構造的機構をX線結晶構造解析法およびクライオ電子顕微鏡による単粒子解析法といった解析手法により世界に先駆けて明らかにしてきた。本コロキウムにおいてはその研究成果について最新のものも含めて紹介したい。

参考文献

Kashiwagi, et al. *Nature*, 2016; Kashiwagi, et al. *Science*, 2019; Zyryanova, et al. *Mol Cell*, published online