

【第145回生涯教育講座】

rRNA 制御の破綻が引き起こす
リボソーム病の分子機構

かわ 川 かみ 上 けい 慶 か 加 とう 藤 ひろ 太 あき 陽

キーワード：リボソーム, リボソーム RNA, リボソーム病, 核小体,
RNA ポリメラーゼ I

要 旨

リボソームはすべての細胞に必須のタンパク質合成装置であり、その中核をなすリボソーム RNA (rRNA) は構造骨格であると同時に触媒活性を担う機能分子である。rRNA は核小体において RNA ポリメラーゼ I (Pol I) により大量に転写され、化学修飾、プロセシング、リボソームタンパク質との段階的会合を経て成熟する。これらの過程は量と質の両面から厳密に制御されており、その恒常性の破綻はリボソーム病と総称される一連の疾患を引き起こす。rRNA 転写量の低下は核小体ストレス応答を誘導し、発生期細胞のアポトーシスや増殖停止をもたらす。一方、rRNA のシュドウリジル化や 2'-O-メチル化などの修飾異常、あるいは成熟過程の障害は、翻訳の忠実度や特定 mRNA の選択的翻訳に影響を及ぼし、骨髄不全や発がんに関連する。本稿では、リボソーム生合成の分子基盤を概説したうえで、rRNA の転写量低下や修飾・成熟の異常がどのように疾患に結びつくのか、その分子機構について解説する。

は じ め に

リボソームは、生物を構成する全ての細胞においてタンパク質合成を担う分子装置である。哺乳類のリボソームは約80種類のリボソームタンパク質と4種類のリボソーム RNA (rRNA) から構成される。リボソームの構造は28S, 5.8S, 5S rRNA を含む大サブユニットと18S rRNA を含

む小サブユニットによって構築される。rRNA は単なるリボソームタンパク質の構造的足場ではなく、アミノアシル tRNA によるコドン認識を助け、ペプチド結合の形成を直接的に触媒する(図1)^{1,2)}。したがって、翻訳プログラムがダイナミックに変動する細胞増殖、分化、発生過程において、rRNA は量的・質的に厳密に制御されると予想される。

核小体において RNA ポリメラーゼ I (Pol I) により転写された前駆体47S rRNA (47S pre-rRNA) は、核小体、核質、細胞質をまたぐ多段

Kei KAWAKAMI et al.

島根大学医学部生化学講座病態生化学

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部生化学講座病態生化学

階の成熟過程を経て28S, 5.8S, 18S rRNA へとプロセッシングされ、機能的リボソームへと組み立てられる。この過程において、核小体低分子リボ核酸タンパク質 (snoRNP) 複合体を介した 2'-O-メチル化やシュドウリジル化などの化学修飾が導入され、リボソーム構築を助ける多数のアセンブリ因子およびリボソームタンパク質が段階的に結合すると考えられている³⁾。

この精緻な制御が破綻すると、リボソーム生合成は量的または質的に障害を受ける。リボソームの障害に起因する疾患群は総称して「リボソーム病」と呼ばれ、頭蓋顔面形成異常や骨髄不全症候群、さらには腫瘍形成とも関連する。生物を構成する全ての細胞において普遍的に重要であるはずのリボソームの障害が、組織特異的な疾患と結びつくことから、近年、細胞や組織間でのリボソ-

ムの不均一性が議論されている¹⁾。

本稿では、まずリボソーム生合成の分子機構を概観し、次いで rRNA の量的低下および修飾・成熟などの質的異常がどのように疾患へと結びつくのか、その分子基盤を概説する。

1. リボソームの生合成

リボソームの生合成は、核小体、核質、細胞質をまたぐ多段階かつ高度に統合された過程である。核小体において Pol I によって転写された 47S pre-rRNA は snoRNP を介した 2'-O-メチル化やシュドウリジル化などの化学修飾を受ける。同時に、多数のアセンブリ因子および一部のリボソームタンパク質が段階的に結合し、正確な折りたたみと構造形成が進行する。核小体では転写と共役する形で小サブユニット前駆体および大サブ

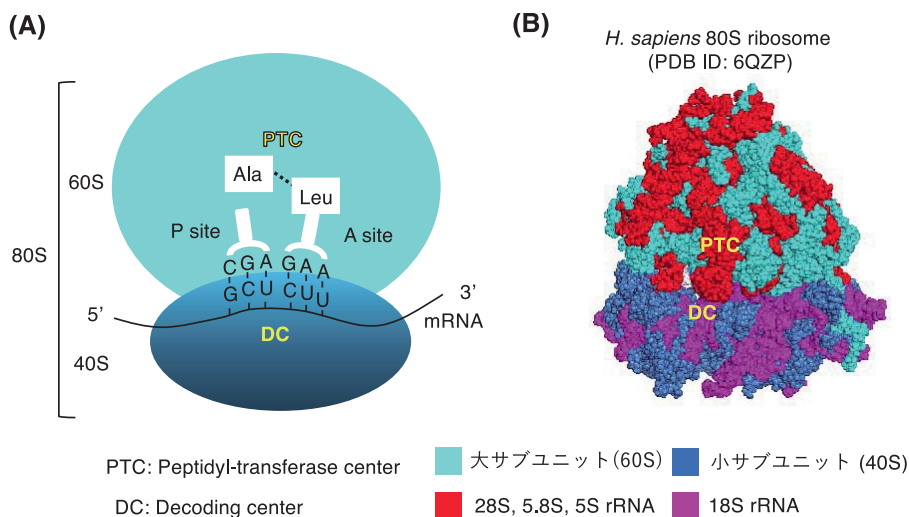


図1: ヒトの80S リボソーム

(A) ヒトの80S リボソームの模式図。大サブユニット (水色) と小サブユニット (濃青) から80Sリボソームが構成される。コドン認識部位である Decoding center (DC), ペプチジル転移反応触媒部位である Peptidyl transfer center (PTC) を図中に示した。波線はペプチド結合を表す。

(B) クライオ電子顕微鏡によるヒトの80S リボソームの立体構造モデル (PDB ID: 6QZP)²⁾。28S, 5.8S, 5S rRNA (赤) は大サブユニットを構成する rRNA であり、28S rRNA は PTC においてペプチジル転移反応を触媒する。18S rRNA (マゼンタ) は小サブユニットを構成する rRNA であり、DC においてアミノアシル tRNA によるコドン認識を助ける。

ユニット前駆体が形成され、47S pre-rRNA から28S, 5.8S, 18S rRNA へのプロセッシングと成熟が進行する。核質ではさらなる構造再構築と品質管理が行われ、成熟度が十分な粒子のみが細胞質へ輸送される。最終的に細胞質でアセンブリ因子の解離が起こり、機能的リボソームが形成される。この一連の過程は、成熟リボソームの供給量（量的制御）と翻訳機能の正確性（質的制御）に重要である。

2. rRNA 転写量の低下と疾患

rRNA 転写量の低下が一次的な病因と考えられている疾患は、Treacher Collins syndrome (TCS) およびその近縁疾患である Acrofacial dysostosis (AFDs) である。TCS と AFDs は頭蓋顔面形成異常を示す先天性疾患群である。TCS は頬骨の発育不良や小顎、外耳・中耳の奇形、難聴、下方傾斜した眼瞼裂など、顔面奇形を主な特徴とする。これに加えて、AFDs は四肢異常を伴う。これらの疾患は、Pol I 依存的な rRNA 転写の障害に起因し、「核小体ストレス型リボソーム病」と呼ばれる⁴⁾。すなわち、47S pre-rRNA の産生低下によるリボソーム生合成の遅延が核小体ストレスとして細胞周期停止やアポトーシスを誘導し、発生過程が攪乱される。

AFDs の原因遺伝子として、Pol I の第一サブユニットである *POLR1A* が同定されている。TCS の原因遺伝子としては、核小体タンパク質 Treacle をコードする *TCOF1*、ならびに Pol I の構成サブユニットである *POLR1B*、Pol I と Pol III に共通のサブユニットである *POLR1C*、*POLR1D* が同定されている（表1）⁴⁾。Treacle は核小体に局在し、Pol I による47S pre-rRNA の転写に必要な因子群の複合体形成、安定化、そ

してリクルートメントに寄与すると考えられている。*POLR1B*、*POLR1C*、*POLR1D* の変異は Pol I または Pol III の転写を直接的に阻害することで rRNA 量の低下を引き起こすと考えられる。筆者らは、*POLR1B* の分裂酵母ホモログである *rpa2* に TCS 変異を導入した TCS モデル分裂酵母株を樹立した。詳細な解析の結果、TCS 変異を持つ Pol I は rRNA 遺伝子のプロモーター付近に異常蓄積する傾向があり、転写を継続する能力（プロセシビティ）が低いために pre-rRNA 量が低下することが明らかになった⁵⁾。

rRNA の生産量が不足すると、リボソーム生合成の進行が阻害され、未成熟粒子の蓄積やリボソームタンパク質の遊離が生じる。特にリボソームタンパク質の RPL5 および RPL11 と 5S rRNA から成る遊離5S RNP 複合体は、p53の分解に関わる E3ユビキチンリガーゼ MDM2の機能を抑制する。その結果、安定化（活性化）したp53が細胞周期停止やアポトーシスを誘導し、発生期の特定細胞集団において顕著な細胞数減少を引き起こす^{6,7)}。TCS や AFDs において頭蓋顔面領域に特異的な表現型が出現する背景には、神経堤細胞の高い増殖・分化要求が関与すると考えられる。神経堤細胞は発生初期に急速な増殖と移動を行うため、リボソーム生合成に対する依存度が高く、rRNA 転写の軽度な低下であっても核小体ストレスの影響を受けやすい。その結果、p53依存的アポトーシスが誘導され、頭蓋顔面骨格形成に必要な細胞集団の減少へとつながるのであろう^{6,8)}。TCS モデル分裂酵母株は、より多くのリボソームを要求する高栄養条件において生育不良を示すが、リボソームの要求性が低い低栄養条件では生育不良を示さない⁵⁾。つまり、細胞のリボソーム要求量は外的環境や生育条件によって変化する。

表 1: rRNA 転写量の低下と疾患

疾患名	原因遺伝子	分子機構
Treacher Collins syndrome 1 (TCS1)	<i>TCOF1</i>	Pol I 転写複合体の不安定化 rRNA 転写量の低下
Treacher Collins syndrome 2 (TCS2)	<i>POLR1D</i>	rRNA 転写量の低下
Treacher Collins syndrome 3 (TCS3)	<i>POLR1C</i>	
Treacher Collins syndrome 4 (TCS4)	<i>POLR1B</i>	
Acrofacial dysostosis	<i>POLR1A</i>	

この知見は、rRNA 転写量の低下による組織特異的病態がリボソームの要求量に応じて顕在化することを示唆する。

3. rRNA の化学修飾・プロセッシング・成熟異常と疾患

rRNA の量的低下のみならず、rRNA の化学修飾の異常が疾患の原因となる可能性が指摘されている。現在までに明らかになっている rRNA 修飾異常と疾患の関係を表 2 にまとめた (表 2)¹⁾。これまで、リボソームの異質性と疾患を扱う多くの研究では、リボソームタンパク質の組成に焦点が当てられてきた。これに加えて近年、rRNA の化学修飾の機能的役割が注目され始めている。最新の定量的手法により、rRNA 修飾は、細胞の発生過程を通じて高度に動的であり⁹⁾、がんやウイルス感染といった異なる病態間でも変化することが示唆されている¹⁰⁾。修飾は RNA の糖部分あるいは塩基に存在し、最も一般的なのは、ウリジンがシュードウリジン (ϕ) に変換されるシュードウリジル化と、糖の 2'-O-メチル化である (図 2)。

ϕ は最初に発見された RNA 修飾であり、水素結合能が増したウリジンの異性体で、rRNA 中では主に機能的に重要な領域に存在する¹¹⁾。完全修飾型と ϕ 欠損型のリボソームの酵母細胞内での

構造をクライオ電子顕微鏡で比較した研究では、サブユニット間の正確なダイナミクスを ϕ が支えることが示された¹²⁾。種間で rRNA 上の ϕ の位置や数は異なり、大腸菌では 10 箇所、酵母では 45 箇所、ヒトでは 104 箇所存在する。さらに、出芽酵母、ヒト細胞由来 rRNA の定量的な質量分析により、細胞内のすべての rRNA が同程度に修飾されているわけではないことも示された¹³⁾。ウリジンから ϕ への変換は、 ϕ 合成酵素である Dyskerin を含む複数のタンパク質と H/ACA snoRNA からなる進化的に保存された snoRNP によって触媒される¹⁴⁾。出芽酵母の H/ACA snoRNA 変異体を用いた研究では、rRNA の機能ドメインに存在する特定の ϕ が欠失すると、細胞増殖、rRNA プロセッシング、その他のリボソーム機能に異常が生じることが示された¹⁵⁾。同様に、触媒活性を欠く ϕ 合成酵素をもつ細胞では、翻訳異常が観察されている¹⁵⁾。Dyskerin をコードする *DKC1* は、骨髄不全を伴う X 連鎖性先天性角化不全症の原因遺伝子として同定されており、Dyskerin による ϕ 合成活性が造血幹細胞機能の維持に重要であることが示されている¹⁶⁾。さらに、Dyskerin の発現異常による ϕ 化の破綻は、ヒト乳がんとも関連している¹⁷⁾。

リボースの 2'-O-メチル化は ϕ と並んで最も頻繁に見られる rRNA 修飾で、RNA 鎖間の相互作用の強化により RNA ヘリックス構造等を安定化すると考えられている⁷⁾。rRNA の 2'-O-メチル化は、メチル基転移酵素として Fibrillarin を含む C/D box snoRNP 複合体によって行われる⁷⁾。Fibrillarin による 2'-O-メチル化の多くは転写と共役して起こり、47S pre-rRNA の適切なプロセッシングと成熟過程を支えることで、正確なリボソーム組立に重要な役割を果たす。近年の研

究は、2'-O-メチル化が細胞の発生状態や病的状態に応じて変動することを強く示唆している⁹⁾。たとえば、初期発生段階では2'-O-メチル化パターンが胚葉特異的である。また、特定部位の修飾を欠失させると幹細胞が神経系へ分化しやすくなり、特異な修飾を受けたリボソームが細胞アイデンティティの確立に寄与する可能性が示されている⁹⁾。さらに、rRNAの2'-O-メチル化レベルを制御するNucleophosminの変異は、造血幹細胞機能障害や先天性角化不全症における骨髄不全と関連している¹⁸⁾。腫瘍の肥大化にはリボソーム産生の亢進、すなわちrRNA転写の増大が必要であり、またp53の不活化はFibrillarin発現の上昇と関連し、rRNA修飾の変化やmRNA翻訳忠実度の低下を引き起こすことが示されている¹⁹⁾。

これらの研究は、rRNA修飾が組織特異的・病態特異的なタンパク質翻訳に与える影響を明らかにしてきた。一方で、これらの修飾がどのようにリボソーム機能を制御し、疾患表現型に結びつくのかという分子的機構については、十分に解明されておらず、モデル生物における解析を含め、今後の研究の進展が待たれる。

表2：rRNA修飾・プロセッシング・成熟異常と疾患

疾患名	原因遺伝子	分子機構
X-linked Dyskeratosis congenita (DC)	<i>DKC1</i>	Ψ修飾低下
Autosomal DC variants	<i>NOP10, NHP2, GAR1</i>	
Cartilage-hair hypoplasia	<i>RMRP</i>	5.8S rRNA成熟障害
Bowen-Conradi syndrome	<i>EMG1</i>	18S rRNAメチル化修飾異常
North American Indian childhood cirrhosis	<i>UTP4 (CIRH1A)</i>	18S rRNA成熟障害
Shwachman-Diamond syndrome	<i>SBDS</i>	rRNAプロセッシング異常

おわりに

近年の研究は、リボソームを均質な翻訳装置と

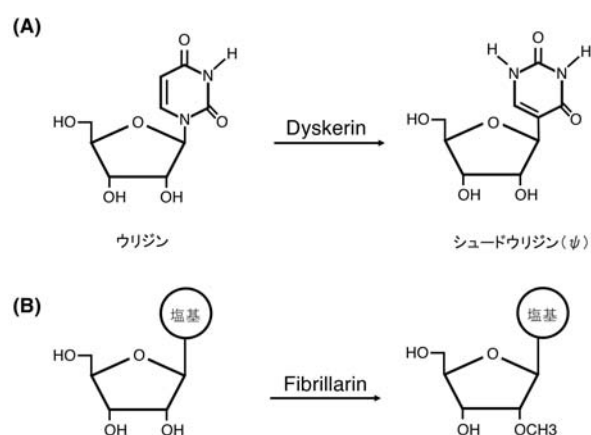


図2：rRNAの代表的な化学修飾

(A) RNAのシュードウリジン化修飾。ウリジンのリボース環とウラシルの間の結合がN-CからC-C結合へと置換され、N1位に水素が結合する。ヒトにおいて、酵素活性を持つDyskerinを含むH/ACA snoRNPによって触媒される。

(B) RNAの2'-O-メチル化修飾。RNAのリボース環の2'位の水酸基がメチル基で修飾される。2'-O-メチル化はどの塩基を持つRNAヌクレオチドにも起こり得る。ヒトにおいて、酵素活性を持つFibrillarinを含むC/D box snoRNPによって触媒される。

してではなく、動的かつ機能的に多様な分子複合体として再定義しつつある。今後は、Pol IによるrRNA転写の制御機構と、rRNA修飾の量的可塑性と翻訳プログラム制御の関係を解明することが、リボソーム病の理解と新規治療戦略の確立につながると考えられる。

利益相反

本論文の内容に関連して、開示すべき利益相反は存在しない。

謝辞

本論文の執筆にあたり、島根大学医学部生化学講座病態生化学教室の諸先生方のご支援に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Rivalta, A., et al., *Ribosomes: from conserved origin to functional/medical mobility and heterogeneity*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2025. 380(1921): p. 20230393.
- 2) Natchiar, S.K., et al., *Visualization of chemical modifications in the human 80S ribosome structure*. Nature, 2017. 551(7681): p. 472-477.
- 3) Kressler, D., E. Hurt, and J. Bassler, *A Puzzle of Life: Crafting Ribosomal Subunits*. Trends Biochem Sci, 2017. 42(8): p. 640-654.
- 4) 川上 慶., *RNA polymerase I 転写の分子機構と疾患*. 2025, 北隆館: BIO Clinica. p. 55-60.
- 5) Kawakami, K. and H. Kato, *Analysis of Treacher Collins syndrome 4-associated mutations in Schizosaccharomyces pombe*. FEBS Open Bio, 2026.
- 6) Jones, N.C., et al., *Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function*. Nat Med, 2008. 14(2): p. 125-33.
- 7) Sloan, K.E., et al., *Tuning the ribosome: The influence of rRNA modification on eukaryotic ribosome biogenesis and function*. RNA Biol, 2017. 14(9): p. 1138-1152.
- 8) Sanchez, E., et al., *POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4*. Genet Med, 2020. 22(3): p. 547-556.
- 9) Hebras, J., et al., *Developmental changes of rRNA ribose methylations in the mouse*. RNA Biol, 2020. 17(1): p. 150-164.
- 10) Marcel, V., et al., *Ribosomal RNA 2'O-methylation as a novel layer of inter-tumour heterogeneity in breast cancer*. NAR Cancer, 2020. 2(4): p. zcaa036.
- 11) Charette, M. and M.W. Gray, *Pseudouridine in RNA: what, where, how, and why*. IUBMB Life, 2000. 49(5): p. 341-51.
- 12) Zhao, Y., et al., *CryoEM structures of pseudouridine-free ribosome suggest impacts of chemical modifications on ribosome conformations*. Structure, 2022. 30(7): p. 983-992. e5.
- 13) Taoka, M., et al., *Landscape of the complete RNA chemical modifications in the human 80S ribosome*. Nucleic Acids Res, 2018. 46(18): p. 9289-9298.
- 14) McMahon, M., A. Contreras, and D. Ruggero, *Small RNAs with big implications: new insights into H/ACA snoRNA function and their role in human disease*. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2015. 6(2): p. 173-89.
- 15) Jack, K., et al., *rRNA pseudouridylation defects affect ribosomal ligand binding and translational fidelity from yeast to human cells*. Mol Cell, 2011. 44(4): p. 660-6.
- 16) Heiss, N.S., et al., *X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions*. Nat Genet, 1998. 19(1): p. 32-8.
- 17) Ruggero, D., et al., *Dyskeratosis congenita and cancer in mice deficient in ribosomal RNA modification*. Science, 2003. 299(5604): p. 259-62.
- 18) Nachmani, D., et al., *Germline NPM1 mutations lead to altered rRNA 2'-O-methylation and cause dyskeratosis congenita*. Nat Genet, 2019. 51(10): p. 1518-1529.
- 19) Marcel, V., et al., *p53 acts as a safeguard of translational control by regulating fibrillarin and rRNA methylation in cancer*. Cancer Cell, 2013. 24(3): p. 318-30.