



東北大学

平成24年4月3日

東北大学大学院薬学研究科

## 異常な mRNA の分解を促進する新しい品質管理機構を発見

東北大学大学院薬学研究科の稲田利文教授らのグループは、遺伝病の原因となる異常タンパク質の合成を抑制する機構として、異常な mRNA の分解を促進する新しい品質管理機構を発見しました。細胞の持つ新たな品質管理の仕組みが分子レベルで明らかになるだけでなく、遺伝病の原因となる様々な異常タンパク質の合成を効率的に抑制する治療薬の開発にも貢献する事が期待されます。

### 【研究内容】

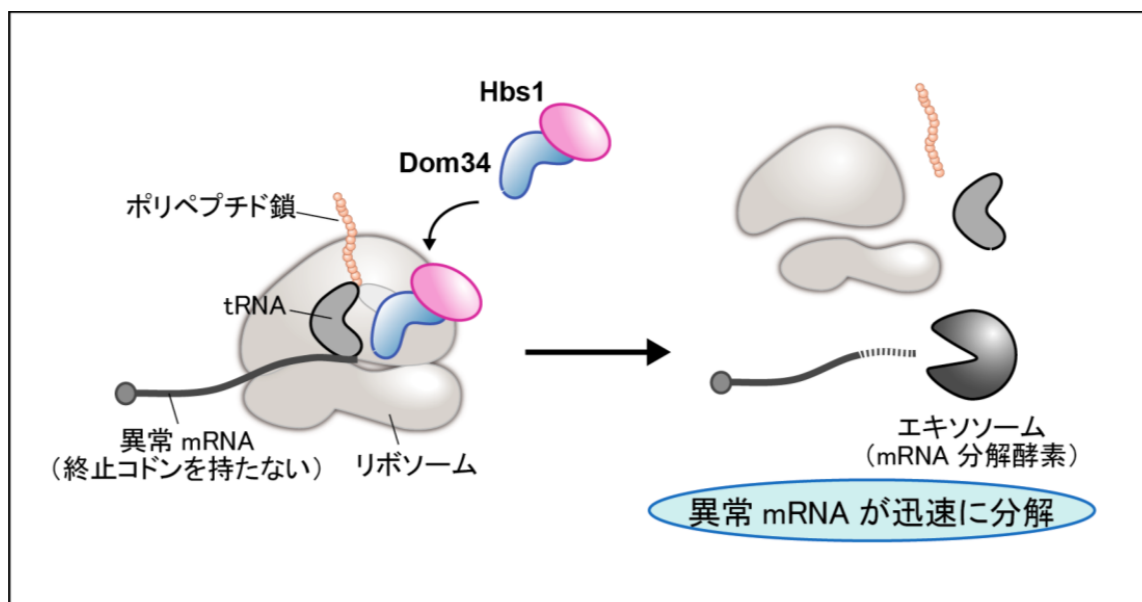
ヒトの体を構成する約60兆個の細胞は、多種多様な機能を持っています。ヒトの遺伝子の数は2万数千個にすぎませんが、最終的なタンパク質の種類が数十倍程度まで増えることで、多様な細胞の機能が担われています。これは、タンパク質を合成する際の鋳型となる mRNA (注1) の種類を増やす仕組みが存在するからです。しかしながら、この mRNA の種類が増加する際には、エラーも同時に起こります。このようなエラーの結果生じた異常な mRNA からは、異常なタンパク質が合成され、細胞機能に悪影響を及ぼす可

能性があります。このような危険を回避するために、細胞は品質管理機構を持っており、異常なmRNAを認識し排除することで異常タンパク質の合成を抑制しています。

今回、研究グループでは、異常タンパク質の合成を抑制する新たな品質管理機構を明らかにしました。終止コドン(注2)を持たないmRNAは、細胞内に多く存在し、かつ遺伝病(注3)の原因となります。これまでに、この終止コドンを持たないmRNAからは、タンパク質がほとんど合成されないことを明らかにしてきました。その分子機構について解析を行った結果、タンパク質合成を行う巨大な装置であるリボソーム(注4)がmRNAの末端で停滞した場合に、特異的なタンパク質複合体(Dom34:Hbs1複合体)が結合し、リボソームを解離させる事を見いだしました。また、リボソームが解離する結果、終止コドンを持たない異常なmRNAが速やかに分解される(注5)ことも明らかにしました(図)。

この研究成果により、細胞の持つ新たな品質管理の仕組みが分子レベルで明らかになるだけでなく、遺伝病の原因となる様々な異常タンパク質の合成を効率的に抑制する治療薬の開発にも貢献する事が期待されます。また、教科書における品質管理機構の記載について、書き換えを迫るものです。

【図】



左: 終止コドンを持たない異常mRNAの末端で停滞したリボソーム。Dom34:Hbs1複合体がリボソームに結合する。右: リボソームが各サブユニット(注6)に解離する結果、mRNAが解放される。 mRNAを末端から分解する酵素であるエキソソーム(注7)によって、異常mRNAが効率よく分解される結果、異常タンパク質の合成が抑制される。

【論文題目】

“Dom34:Hbs1 Plays a General Role in Quality Control Systems by Dissociation of a Stalled Ribosome at the 3' End of Aberrant mRNA”

邦訳 「Dom34:Hbs1複合体は、異常mRNAの3'末端で停滞したリボソームを解離させることで、品質管理機構に普遍的な役割を果たす。」

この研究成果は、米国科学誌 *Molecular Cell* にオンラインで4月12日に掲載されます。

#### 【用語解説】

注1 mRNA: メッセンジャーRNAの略で日本語では伝令RNA。タンパク質合成の設計図となる遺伝情報を持つRNA。

注2 終止コドン: タンパク質合成を終了させるコドン。コドンは3つの連続した塩基からなり、それぞれ1つのアミノ酸に対応している。しかし、終止コドンには対応するアミノ酸がなく、タンパク質合成の終了させるコドンとして機能している。

注3 遺伝病: 遺伝子内の遺伝情報が変化することにより引き起こされる疾患の総称。

注4 リボソーム: mRNAの持つ遺伝情報に従ってアミノ酸同士を結合させ、タンパク質を合成する装置。タンパク質とRNAから構成される巨大な複合体であり、リボソームの高分解能結晶構造の決定に対して、2009年にノーベル化学賞が授与された。

注5 mRNAの分解: mRNAは直鎖状の構造をしており、末端が存在する。細胞内のmRNAは、末端から効率よく分解される。

注6 リボソームのサブユニット: リボソームは、大と小の2つのサブユニットから構成されている。それぞれが、タンパク質とRNAから構成される巨大な複合体である。

注7 エキソソーム： mRNAを末端から効率よく分解する酵素。複数のタンパク質が集合して出来る複合体である。

**【研究費】**

本研究は文部科学省科学研究費補助金(新学術領域研究「RNA制御学」)により支援されました。

**【問い合わせ先】**

東北大学大学院薬学研究科

教授 稲田利文(いなだ としふみ)

電話 022-795-6874

FAX 022-795-6873