

令和2年9月29日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

非翻訳領域における翻訳開始機構を解析 ～非翻訳領域における新規のコーディング領域を発見～

【発表のポイント】

- 遺伝子をコードしていない非翻訳領域 (UTR) が翻訳される仕組みを解明しました。
- 4つの遺伝子において、3' 非翻訳領域中 (3' UTR^(注1)) にリボソーム^(注2) をリクルートする IRES^(注3) 配列と、タンパク質をコードする新規 dORF を発見し報告しました。
- dORF の翻訳開始は、メチオニンコドンだけではなく、ロイシンコドンによって生じることを明らかにしました。
- dORF の発現は、上流の遺伝子発現を負に制御することを明らかにしました。
- 3' UTR における翻訳を介した遺伝子発現制御機構の解明は、これまで不明であった様々な疾患の原因解明につながることで期待されます。

【概要】

近年の分子生物学の発展により、ゲノム中のどの配列が翻訳されているかを網羅的に解析する手法が確立され、その結果、非翻訳領域が翻訳されていることが示唆されるデータが報告されました。しかしながら、この翻訳がどのような因子に依存しているのか、詳細はこれまで不明でした。東北大学大学院薬学研究科の稲田利文教授、信田理沙学術研究員と、兵庫県立大学今高寛晃教授、町田幸大准教授らの研究グループは、その翻訳開始機構の詳細を明らかにしました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (A)、(C)、日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」、(公財) 武田科学振興財団、(公財) 加

藤記念バイオサイエンス振興財団の研究助成により実施しました。この研究成果は、2020年9月18日（金曜日）17時（日本時間）に英国科学誌『Nucleic Acids Research』にオンライン掲載されました。

<論文名>

“eIF4G-driven translation initiation of downstream ORFs in mammalian cells”

（哺乳類細胞における eIF4G に依存した dORF の翻訳開始機構の解析）

<発表雑誌>

Nucleic Acids Research

DOI: 110.1093/nar/gkaa728

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

稲田 利文教授

電話：022-795-6874

メールアドレス：toshifumi.inada.a3@tohoku.ac.jp

（東北大学に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 星野公太郎

電話：022-795-6801

（AMED に関すること）

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

基盤研究事業部 研究企画課

電話：03-6870-2224

メールアドレス：kenkyuk-ask@amed.go.jp

研究の背景

DNA^(注4) がコードしている遺伝情報は、RNA^(注5) へ転写され、RNA が翻訳されることでタンパク質が発現します。この配列中には、遺伝子をコードしていない非翻訳領域(UTR)が存在しており、遺伝子発現の制御に関わる領域として知られています。ヒトの mRNA は1つの mRNA に1つのタンパク質がコードされている一方で、ウイルスでは、1つの mRNA が複数のタンパク質をコードしています。ウイルスは、リボソームを mRNA 上にリクルートする IRES 配列を mRNA 中に有しており、この配列が1つの mRNA からの複数タンパク質の翻訳を可能にしています。IRES 配列はウイルスだけではなく、ヒト細胞においても5' UTR やコーディング領域中に報告されています。近年の分子生物学の発展により、ゲノム中などの配列が翻訳されているのかを網羅的に解析する手法が確立され、その結果、非翻訳領域が翻訳されていることが示唆されるデータが報告されました。しかしながら、この翻訳がどのような因子に依存しているのか、詳細はこれまで不明でした。

研究の概要

今回、研究グループは、4つの遺伝子の3' UTRにおいてリボソームをリクルートする IRES 様の活性をもつ配列と、その下流に新規の dORF を発見し、その翻訳開始機構の詳細を明らかにしました。また、発見した配列を用いて、1) 翻訳開始がメチオニンだけではなく、ロイシンコドンでも生じていること、2) dORF の翻訳が上流の遺伝子発現を負に制御すること、を報告しました。さらに、これら翻訳開始機構が試験管内翻訳系でも再現され、報告した配列における IRES 活性が翻訳開始因子 eIF4G に依存したものであることを初めて証明しました。

社会的意義と今後の展望

タンパク質は細胞の基本的な構成因子として常に発現しているものだけではなく、発生時期や、細胞周期、細胞の分化、ストレス応答など、体内の様々な環境に応じて発現し、機能します。そのため、厳密に制御されたタンパク質の発現の異常が疾患の原因となることが想定されます。今回報告した dORF の発現は、上流の遺伝子発現を負に制御することから、細胞内における遺伝子発現制御の新しい切り口として、これまで不明だった疾患の原因などの解明につながることで考えられます。

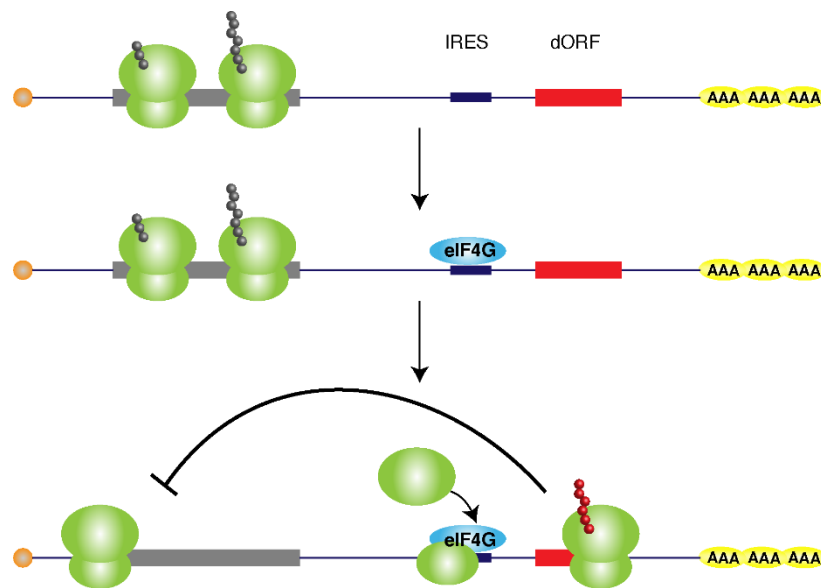


図1. 3' UTRにおけるeIF4Gを介した翻訳開始機構と上流の遺伝子発現抑制の模式図。

用語説明

- 注1 3' UTR：3'側非翻訳領域の略。mRNA上には、遺伝子をコードしない非翻訳領域が存在する。この非翻訳領域は、コーディング領域を挟む形で配置されており、コーディング領域よりも3'側の配列を3' UTRと呼ぶ。
- 注2 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る。
- 注3 IRES (Internal Ribosome Entry Sites)：リボソーム内部結合配列の略。リボソームのmRNA上へのリクルートには、本来、翻訳開始因子を必要とするが、翻訳因子にほとんど依存せず、リボソームをリクルートすることが可能な配列。
- 注4 DNA：デオキシリボ核酸の略。遺伝情報を保持している
- 注5 RNA：リボ核酸の略。生体内には、リボソームの構成因子であるrRNA、翻訳時にコドンに対応したアミノ酸を供給するtRNA、遺伝情報のコピーであるmRNAが存在する。