

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008 ～ 2009
 課題番号：20790095
 研究課題名（和文） 連続した塩基性アミノ酸配列がリボソームによる翻訳反応を停止させる分子基盤の解明
 研究課題名（英文） Analysis of translational inhibition by basic amino acid repeat
 研究代表者 秋光 信佳（Akimitsu Nobuyoshi）東京大学アイソトープ総合センター、准教授
 研究者番号：40294962

研究成果の概要（和文）：

塩基性アミノ酸の連続配列を含有するヒト遺伝子が 267 種あることをバイオインフォマティクス解析によって見出した。この結果は、塩基性アミノ酸の連続配列による翻訳抑制現象が、全遺伝子の約 0.7% に相当する遺伝子の発現制御に利用されていることを示唆している。これらの代表的遺伝子について、レポーター解析システムを構築した。さらに、HIV ウイルス遺伝子である TAT にも塩基性アミノ酸の連続配列が含まれて入ることが判明した。しかしながら、TAT の発現制御に塩基性アミノ酸の連続配列は関与しないことが分かった。

研究成果の概要（英文）：

Bio-informatic analysis revealed that human genome encode 267 genes which harbor basic amino acid repeat. This suggests that 0.7% of all human genes are regulated by basic amino acid repeat-mediated translational repression. To investigate this idea, several reporter genes encoding basic amino acid repeat sequence were constructed and tested. Moreover, we found that TAT gene encoded in HIV genome also encodes basic amino acid repeat. However, basic amino acid repeat of TAT gene is not involved in translational repression-mediated gene regulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：翻訳、遺伝子、ゲノム、

1. 研究開始当初の背景
 申請者は、終止コドンに欠失した異常メッセ

ンジャーRNA (nonSTOP mRNA) の翻訳抑制現象を解析する過程で、リボソームが

nonSTOP mRNA の3' 側末端のポリアデニル配列上で停止し、その結果として nonSTOP mRNA からの蛋白質発現が抑制されることを見出した (Akimitsu N. et al. (2007) EMBO J.). その後の解析から、この翻訳反応の停止の原因は、ポリアデニル配列の翻訳によってリジン (AAAトリプレットコドンによりコードされるアミノ酸) が7残基以上連続した配列として産生されることが、リボソームによる翻訳反応を特異的に停止させるためであることが分かった (未発表データ)。さらに、リジンと同じ塩基性アミノ酸であるアルギニンの連続配列もリボソームの翻訳反応を停止させた。一方、グルタミンなどの非塩基性アミノ酸の連続配列は翻訳停止を引き起こさなかった。これらの結果から、塩基性アミノ酸の連続配列がリボソームと特異的に相互作用して翻訳反応を強制的に停止させていると考えられた。

2. 研究の目的

塩基性アミノ酸の連続配列がリボソームと特異的に相互作用して翻訳反応を強制的に停止させているかについて検証すること。

3. 研究の方法

塩基性アミノ酸連続配列をコードする内在性ヒト遺伝子について翻訳抑制の有無を解析し、塩基性アミノ酸の連続配列がヒト遺伝子の発現制御に利用されているか否かの検証をレポーター遺伝子の構築とその解析によって実施する。また、バイオインフォマティクスも援用する。

4. 研究成果

HIV (human immunodeficiency virus) ウイルスの転写活性化タンパク質 (TAT) は塩基性アミノ酸の連続配列を含有している。TAT タンパク質は HIV LTR の初期転写産物上の TAR 配列に結合してその転写を促進する。Tat は転写以外にも関わっていることがわかっており、ウイルスの増幅に欠かせない重要なタンパク質である。従って、TAT タンパク質の発現制御機構を理解する事は HIV ウイルスの増殖制御機構を理解し、新規 HIV ウイルス薬を開発するために貴重な情報を提供することが期待される。本研究では、この TAT 遺伝子中の塩基性アミノ酸の連続配列が翻訳を抑制するか否かを調べるため、TAT 遺伝子の塩基性アミノ酸の連続配列をコードする ORF をルシフェーゼレポーター遺伝子の3' 側に連結し、翻訳抑制の有無を調べた。その結果、TAT 遺伝子における連続塩基性アミノ酸コード配列は翻訳抑制を引き起こさないことを見出した。

次に、塩基性アミノ酸の連続配列による翻

訳抑制を介した遺伝子発現制御がヒトゲノム上にコードされる遺伝子の発現制御において重要な役割を果たしているかを調べる事にした。ヒトゲノム中にコードされる遺伝子についてバイオインフォマティクス解析した結果、塩基性アミノ酸の連続配列をコードする遺伝子として267個のヒト遺伝子を同定した。これらの内、代表的な遺伝子について、翻訳抑制の有無を調べるためのレポーター遺伝子を構築し、これらのレポーター遺伝子の翻訳抑制の有無を調べる系を構築できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. Tani H, Fujita O, Furuta A, Matsuda Y, Miyata R, Akimitsu N, Tanaka J, Tsuneda S, Sekiguchi Y, Noda N., (2010) Real-time monitoring of RNA helicase activity using fluorescence resonance energy transfer in vitro., *Biochem Biophys Res Commun.*, 393, 131-136.
2. Tani H., Akimitsu N., Fujita O., Matsuda Y., Miyata R., Tsuneda S., Igarashi M., Sekiguchi Y. and Noda N., (2009) High-throughput screening assay of hepatitis C virus helicase inhibitors using fluorescence-quenching phenomenon., *Biochem Biophys Res Commun.*, 379, 1054-1059.

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
()

研究者番号：

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：