

総 説 (平成22年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

mRNA 品質管理機構の分子基盤と医療応用

山下 暁 朗

横浜市立大学大学院医学研究科 微生物学,
横浜市立大学先端医科学研究センター

要 旨：真核生物には、転写後の mRNA の品質を管理する様々な機構が存在し、遺伝子発現の正確性が保証されている。細胞質においては、本来の終止コドンよりも 5' 上流に異常終止コドン (PTC: Premature Termination Codon) を有する mRNA (PTC-mRNA) は、ナンセンスコドン依存性 mRNA 分解機構 (NMD: nonsense-mediated mRNA decay) により検出され分解される。また、コーディング配列上に終止コドンを持たない mRNA はノンストップ依存性 mRNA 分解機構 (NSD: nonstop mRNA decay) により、翻訳中にリボソームが異常停止した mRNA は翻訳伸長阻害依存 mRNA 分解機構 (NGD: No-go decay) により mRNA が分解される。核内においても、正常な転写や転写終結が行われなかった mRNA や正常にスプライシングが行われなかった mRNA は細胞質に輸送される前に、様々な核内 mRNA 品質管理機構により分解される。これらの mRNA 品質管理システムにより、変異遺伝子由来の mRNA を排除することで、遺伝子発現の正確性を保証し、遺伝子変異による表現型を修飾している。NMD については、正常な遺伝子の発現を制御していることも明らかになってきており、その PTC 認識から mRNA 分解にいたる分子機構の解明が進められている。品質管理機構により排除されている変異遺伝子産物を DNA マイクロアレイや次世代シーケンサーといった様々な新しい手法を用いて同定することも可能となってきた。さらに、品質管理機構の分子メカニズムの理解をもとに、その阻害剤の開発もおこなわれており、患者個人に合わせたオーダーメイド医療の実現に寄与していくことが期待される。

Key words: ナンセンス変異, mRNA 品質管理, 遺伝性疾患, 癌