

非典型翻訳の試験管内再構成と そのメカニズムの解明

工学研究科 応用化学専攻

○准教授 まちだこうだい
町田幸大

キーワード

ハンチントン病, 非典型翻訳, 試験管内再構成, 分子機構解析

研究概要

ハンチントン病の原因遺伝子である HTT exon1 は CAG リピートをコードしている。教科書に書かれた典型的な翻訳機構に従えば CAG リピートからはポリグルタミンのみが合成されるが、近年、ハンチントン病患者の脳組織ではポリグルタミン以外に、ポリセリンやポリアラニンなども凝集していることが明らかにされた。これはすなわち、in-frame の CAG リピート以外に、翻訳の読み枠がずれて「+1 frame : CAG→AGC リピートのポリセリン」や「+2 frame : CAG→GCA リピートのポリアラニン」が翻訳された結果であり、リピート配列においては、典型的な翻訳に加え、非典型的な翻訳が生じることを示唆する非常に興味深い知見である。我々の研究グループはこれまでに、全ての生物が持つ必須因子であるポリアミンの濃度上昇は、特定遺伝子の翻訳を+1 フレームシフトによって誘導することを明らかにしており、ポリアミンが本研究で着目した CAG リピート配列由来の非典型翻訳にも関与しているのではないかとこの作業仮説を立てた。そこで、真核細胞で主要とされる 3 種のポリアミンがリピート配列の翻訳に与える影響を精査するため、我々が独自に開発したヒト因子由来の再構成型試験管内翻訳系を利用して種々の解析を行った。その結果、ポリアミンが CAG リピート配列の翻訳に影響を与えること、またポリアミンの種類によってその効果が異なることが明らかになった。本発表では、これら新規の発見について紹介する。

アピールポイント

細胞内では、セントラルドグマに従ってタンパク質が合成され、合成されたタンパク質がフォールディングすなわち立体構造を形成することで様々な生体内反応を触媒しています。したがってタンパク質が正しく機能していれば、細胞は正常で、個体は健康ということができます。ところが遺伝子の変異や、ウイルス感染、各種のストレスによってタンパク質の機能に異常が生じると細胞内恒常性が崩壊し、私たちは病気という状態に陥ります。従って、病気の予防・治療法を開発するためには細胞内で生じる分子レベルの変化を解析し、正しく理解する必要があります。そこで私たちは、試験管内でヒトの翻訳を再現できる独自の翻訳システムを開発しました。この翻訳システムを利用して、様々な疾患の原因となるタンパク質分子の機能解析を行っています。

