【解説】

mRNAを擬態するタンパク質

栗田大輔, 武藤 昱, 姫野俵太

タンパク質合成の場であるリボソームは、3種類のRNAと50種類以上のタンパク質からなる分子量250万もの巨大な複合体であることから、構造解析は困難と考えられてきたが、今世紀に入り相次いで高分解能の結晶構造が報告された。最近では、tRNAをはじめ各種翻訳因子とリボソームとの複合体の構造も報告されるようになり、その中から“タンパク質がtRNAを分子擬態する”という新しい概念が生まれた。ここでは、トランス・トランスレーションと呼ばれる変則的な翻訳システムとその主役であるtmRNAに焦点を当て、これまでにない新しい“分子擬態”について紹介する。

翻訳

リボソームは、mRNAに記録された情報に従ってアミノ酸をつなげていく巨大なタンパク質合成（翻訳）マシンである。結晶構造解析の結果、ペプチド転移を触媒する部位やmRNAの情報を読みとる部位などの重要な機能部位のほとんどが、タンパク質ではなくRNAで構成されていることが明らかとなっている⁽¹⁾。おそらくこれは、その起源において、タンパク質の合成がRNAによって行なわれていたことを意味するものと思われる。

A Protein Mimicking mRNA

Daisuke KURITA, Akira MUTO, Hyouta HIMENO, 弘前大学農学生命科学部, 岩手大学大学院連合農学研究科

しかし、現在の細胞内では翻訳をRNAだけで行なうことは不可能であり、タンパク質（翻訳因子）の助けが必要となる。近年の構造生物学の進展によって、各種翻訳因子やそれらとリボソームが形成する複合体の構造が次々と決定された。その結果、翻訳因子のうちのいくつかは、tRNAの構造に酷似していることが明らかになった⁽²⁾（図1：tRNAはL字に折りたたまれており、長い腕の先端にアンチコドンが存在し、短い腕の先端でアミノ酸を受容する）。ここから、タンパク質がtRNAを分子擬態する、という概念が見えてきた。つまり、翻訳因子がtRNAの構造を擬態することを通してリボソーム中で機能するのである。

翻訳過程における分子擬態

分子擬態の概念が最初に提唱されたのは1995年のことである。Phe-tRNA^{Phe}・EF-Tu・GDPNP（GTPのアナログ）の三者複合体の立体構造解析の結果⁽³⁾、その構造が翻訳伸長因子であるEF-G・GDPの構造⁽⁴⁾と似ていることが指摘された。EF-Tuはアミノアシル tRNA（aa-tRNA）をリボソームの入り口であるAサイト（アミノアシル tRNA 結合部位）に運搬する役割、EF-Gはペプチド転移反応後にリボソームのAサイトおよびP

図1 ■ 翻訳因子による tRNA の分子擬態

(A) 酵母の tRNA^{Phe}, (B) *Thermus aquaticus* の tRNA^{Phe}・EF-Tu・GTP 複合体, (C) *Thermus thermophilus* の EF-G・GDP 複合体, (D) *Thermotoga maritima* の RRF, (E) *T. thermophilus* の EF-P. RNA は赤, タンパク質は青で示した.

aa-tRNA・EF-Tu・GTP の三者複合体はリボソームの A サイトに入る (A/T ハイブリッド状態) (①). 正しいコドン-アンチコドン相互作用が形成されると, GTP の加水分解に伴って EF-Tu は構造変化を起こして (②) リボソームから解離し, tRNA の上半分も A サイトに入る (A/A 状態) (③). 次に, P サイトのペプチジル tRNA のペプチドは A サイトの aa-tRNA に引き渡される (ペプチド転移反応) (A/P ハイブリッド状態) (④). その後, EF-G・GTP によってペプチジル tRNA は P サイトに移動し (P/P 状態) (⑤), 空の A サイトが生じる (トランスロケーション). P サイトのペプチジル tRNA は, 次のサイクルで A サイトのアミノアシル tRNA にペプチドを受け渡した後, P/E 状態を経て E サイトから解離する.

図2 ■ リボソームにおけるペプチド伸長サイクル

サイト (ペプチジル tRNA 結合部位) にある tRNA をそれぞれ P サイトおよび E サイト (脱出部位) へ移動させる役割 (トランスロケーション) がある (図2). EF-Tu と EF-G は, どちらもリボソーム大サブユニット上の GTPase センターとの接触によって GTP 加水分解が促進され, それに伴って自身およびリボソームに大きな構造変化を引き起こす. そして, これらが交互に働くことによってペプチド伸長サイクルが進行する. aa-tRNA・EF-Tu・GTP と EF-G・GTP に共通する構造は, A サ

イトへの結合にとって重要な役割を果たすものと考えられる. ただし, aa-tRNA・EF-Tu・GTP は空の A サイトを標的とするのに対して, EF-G・GTP が標的とする A サイトには通常ペプチジル tRNA が存在する.

その後, 真核生物のペプチド解離因子 eRF1, 原核生物の同 RF1 と RF2, リボソームリサイクリング因子 RRF, 翻訳関連機能未知因子 EF-P の構造が明らかにされ, tRNA との構造の比較が行なわれるようになった.

ペプチド解離因子は, 終止コドンを認識して A サイ

トに入り込み、加水分解によりPサイトのペプチジル tRNA からペプチドを解離させる役割をもつ。eRF1 は結晶中で tRNA の L 字型に近い構造 (Y 字型) をとっている⁽⁵⁾。tRNA の 5' 末端のアンチコドンと 3' 末端とは 75Å 程度離れているが、eRF1 の SPF ドメイン (アンチコドン様部位) と GGQ ドメイン (ペプチド分解のための触媒部位) もほぼ同じ距離であった。一方、RF1 や RF2 の結晶構造は tRNA とは大きく異なっており、tRNA 擬態の概念に当てはまらないように思われた⁽⁶⁾。その後、結晶化が困難なリボソーム複合体の解析を比較的容易に行なうことのできる低温電子顕微鏡により、リボソームとペプチド解離因子の複合体の構造が明らかにされた^(7,8)。それによると、リボソーム中での RF1 あるいは RF2 の構造は単独の結晶構造とは大きく異なっており、SPF-GGQ ドメイン間の距離は tRNA の両末端間の距離に近いものとなっていた。

RRF は、原核生物において翻訳が終了したリボソームを再利用するためにサブユニットに解離させるタンパク質である。構造が解かれた当初は、その L 字型構造が tRNA によく似ていることから tRNA 擬態の典型と考えられた⁽⁹⁾。しかし、その後の部位特異的ヒドロキシラジカルプロービング法や低温電子顕微鏡による RRF・リボソーム複合体の解析結果は、tRNA 擬態を支持するものではなかった^(10,11)。L 字型構造をした RRF は、tRNA とは似ても似つかない形でリボソームに結合していたのである。

EF-P は、tRNA の L 字型構造に最もよく似ているタンパク質である⁽¹²⁾。ペプチド転移反応に関わるという報告があるものの、真の機能は未だヴェールにおおわれている⁽¹³⁾。EF-P もまた A サイトにおいて機能している可能性が示唆されている。

トランス・トランスレーション

発見当初、その大きさから 10Sa RNA (10S の沈降定数をもつ RNA のうちの一つ) あるいは安定な低分子 RNA (Small stable RNA) という意味から SsrA RNA と呼ばれていた機能未知の 350 塩基前後の低分子 RNA があつた。tRNA の約 5 倍のサイズである。1994 年には、その両末端 (5' 末端 30 塩基と 3' 末端 40 塩基) からなる二次構造が tRNA^{Ala} と似た構造をとることが明らかにされた⁽¹⁴⁾。実際、アラニル tRNA 合成酵素の働きによってこの RNA の 3' 末端にアラニンが結合することも示され、機能未知だった 10Sa RNA が tRNA として機能していることが明らかになった。ただし、似ている

図3 ■ tmRNA の二次構造

両末端 (5' 末端 30 塩基と 3' 末端 40 塩基) からなる二次構造は、tRNA のクローバーリーフ様の二次構造に似ている。中央では、コーディング領域 (黒地に白文字) が4つのシュードノット構造 (PK1~PK4) に囲まれている。

のは tRNA のクローバーリーフ構造の上半分だけで、アンチコドンアームに相当するものは見つかっていない。一方、10Sa RNA が mRNA としても機能することが *in vivo*, *in vitro* の両面から明らかとなった^(15,16)。その後、全体の二次構造が明らかにされ^(17,18)、コーディング領域が tRNA 様構造から遠く離れて4個のシュードノット構造 (RNA に特徴的な二次構造の一つ) に囲まれて存在していることがわかった (図3)^(19,20)。この RNA は、tRNA と mRNA 両方の機能をもつことから、tmRNA と呼ばれるようになった⁽²¹⁾。

通常の翻訳は開始コドンから始まり、終止コドンで終結する。しかし、終止コドンを欠くような異常な mRNA が翻訳されてしまった場合、リボソームが mRNA の 3' 末端で立ち往生してしまう (リボソームが mRNA の途

図4 ■ トランス・トランスレーションの概略図

終止コドンを欠くような異常な mRNA が翻訳されてしまった場合、リボソームが mRNA の 3' 末端で立ち往生してしまう。Ala-tmRNA は、翻訳が停滞したリボソームに入り、ペプチジル tRNA からできかけのペプチドを受け取る。次に mRNA として機能し、続けて自身がコードする 10 個のアミノ酸を翻訳する。その結果、翻訳の停滞は解消され、リボソームのリサイクルが可能になる。タグペプチドはプロテアーゼの目印となっており、この過程を経て合成されたキメラタンパク質は優先的に分解される。

中で立ち往生した後に A サイト特異的 RNase が mRNA を切断するという経路も見つかっている)。このような状態を放置すると、細胞はリボソームの欠乏という事態に陥る。原核生物では tmRNA がこの問題を解決する (図 4)。アラニンで 3' 末端に結合した tmRNA は、翻訳が停滞したリボソームの A サイトに入り、P サイトのペプチジル tRNA からできかけのペプチドを受け取る。次に mRNA として機能し、自身がコードする 10 個のアミノ酸 (tmRNA にアミノアシル化したアラニンを加えた 11 アミノ酸残基からなる部分をタグペプチドと呼ぶ) をできかけのペプチドに付加した後に自身の終止コドンを使って翻訳を終結する。なお、タグペプチドはプロテアーゼの目印となっており、この過程を経て合成された異常タンパク質は優先的に分解されることになる。

この変則的翻訳システムは、mRNA と tmRNA という 2 本の情報 RNA 分子から 1 本のタンパク質をつくり出すことから、トランス・トランスレーションと呼ばれるようになった。トランス・トランスレーションは、停滞しているリボソームのリサイクルを可能にすると同時

に、不完全 mRNA から合成される不完全タンパク質に分解の目印を与える。トランス・トランスレーションはバクテリアの細胞内における品質管理システムとしてきわめて重要な役割を果たすものと考えられるようになった^(22, 23)。

トランス・トランスレーションの分子メカニズム

トランス・トランスレーションのモデルは大筋で正しいと思われるが、その分子メカニズムを考えると次々と疑問が湧いてくる。tmRNA はどのようにして停滞したリボソームを見分けているのだろうか？ コドン-アンチコドン相互作用なしでどのようにリボソームの A サイトに入るのだろうか？ mRNA から tmRNA への切り替えはどのように行なわれているのだろうか？ 通常の tRNA は A/T→A/A→A/P→P/P→P/E→E とリボソーム上を転がるように動くのに対し (図 2), tRNA の 5 倍もある巨大な tmRNA がどのようにリボソーム上を動くのだろうか？ これらの謎を解く鍵は、tmRNA 結合タンパク質の中に隠れていた。

代表的な tmRNA 結合タンパク質として、EF-Tu, S1, SmpB があげられる (図 4)。EF-Tu は aa-tRNA と同様に Ala-tmRNA を認識し、リボソームの A サイトに運ぶ。S1 は、リボソームの小サブユニットに弱く結合するリボソームタンパク質の一つであり、通常の翻訳においては、SD 配列をもたない mRNA をリボソームに運ぶことで、その mRNA の翻訳開始の効率を高めていると考えられている。S1 は、tmRNA の mRNA ドメイン付近に結合して⁽²⁴⁾ その部分の構造変化を促す⁽²⁵⁾ ことから、当初トランス・トランスレーションに深く関わるものと考えられたが、最近では否定的な見方が有力となっている⁽²⁶⁾。SmpB は、トランス・トランスレーションに特異的なタンパク質因子である⁽²⁷⁾。SmpB は、tmRNA がリボソームに運ばれるまでの過程において、tmRNA の安定化、アミノアシル化の活性化に関わる⁽²⁸⁾。そして、リボソーム中におけるトランス・トランスレーションの過程において、さらに重要な機能を果たすことが明らかになってきた。

SmpB による分子擬態

SmpB は、NMR 解析に基づいて決定された構造⁽²⁹⁾ および tmRNA の一部 (tRNA ドメイン) との複合体の X 線結晶構造^(30, 31) が報告されている。この複合体の構造を tRNA の構造に重ね合わせてみると、tmRNA の tRNA

図5 ■ SmpB による tRNA の分子擬態

(A) 酵母の tRNA^{Phe}, (B) *T. thermophilus* の SmpB/tRNA ドメイン. RNA は赤, タンパク質は青で示した. 矢印から約 20 残基ほどは構造解析が行われていない.

ドメインが tRNA の上半分 (アミノ酸受容ステム) に相当するのに対して, SmpB は tRNA の下半分 (アンチコドンアーム) に相当する部分を占めることがわかる (図 5). なお, C 末端約 20~30 残基は水溶液中では特定の構造をとっていない. この部分は, 欠失させても tmRNA への結合能力は失われないがトランス・トランスレーション活性は失われることから, リボソーム中で重要な役割を果たしていると考えられる^(32,33). おそらくリボソーム中ではじめて特定の構造を形成するものと思われる.

筆者らは, 部位特異的ヒドロキシラジカルプロービング法を用いて SmpB とリボソームの相互作用を解析した⁽³⁴⁾. この方法ではまず, 分子内の特定の 1 残基だけがシステインとなるような SmpB を多数作製し, それぞれの SmpB 変異体においてシステイン残基を Fe(II)-BABE という試薬で化学修飾した後, リボソームと複合体を形成させる. Fe(II) イオンから発生したヒドロキシラジカルは周囲にある RNA を切断するので, SmpB 上の特定の残基と rRNA 上の切断部分との位置関係から SmpB とリボソームの相互作用の解析が可能になる. その結果, SmpB 結合部位が, tRNA 結合部位である A サイトと P サイトに 1 個所ずつ, 合計 2 個所存在することが明らかになった. どちらの SmpB 結合部位も, tRNA のアンチコドンアームが結合するリボソーム領域に相当する位置と同じであった. 興味深いことに, C 末端領域は mRNA の通り道に沿って配置されていた. つまり, SmpB の本体はアンチコドンアームに相当し, C 末端は mRNA に相当する. タンパク質である SmpB が tRNA と mRNA の両方を分子擬態していたのである. おそらく, 2 つの結合部位はトランスロケーションの前と後のステップを反映しているのであろう (図 6). 実際, トランス・トランスレーションが起こる状態 (トランスロケーション前の状態) を想定して, この系に SD 配列か

ら P サイトまでをカバーしている mRNA と P サイトのコドンに対応する tRNA を加えたところ, 予想通り, P サイトにおける SmpB のシグナルは消え, A サイトにおける SmpB のシグナルだけが残った⁽³⁴⁾.

A サイトの SmpB の C 末端は, mRNA の通り道に沿って下流方向 (P サイトとは逆方向) に向かっていたが, これは, tmRNA がどのようにして標的となるリボソームを見分けているか⁽³⁵⁾ という問題に対して解答を与えるものとなった. A サイト下流に mRNA が存在すると SmpB の C 末端と競合してしまう. つまり, SmpB の C 末端が不完全 mRNA の 3' 末端で翻訳停滞しているリボソームを見分けているのである. 一方, P サイトの SmpB の C 末端は A サイトで見られた構造とは違っており, 折りたたまれているように位置していた (図 6). 折りたたまれることによって, リボソームの A サイトに再開コドン (tmRNA 上の最初のコドン) が配置できるような空間が確保されるのである.

tmRNA だけでなく SmpB も, tRNA と mRNA の両方の機能をもっている, という新しい概念が見えてきた^(36,37). SmpB は構造的にも機能的にも tRNA と mRNA を分子擬態する. これまでタグペプチドの最初のアラニン (Ala-tmRNA 由来) は, mRNA 上にも tmRNA 上にもコードされていない, とされていたが, 実は SmpB の C 末端にコードされていた, と考えることができる. この概念は「タンパク質は遺伝情報をもっていない」というこれまでの常識を覆すものとなった.

RNA による分子擬態

tmRNA 自身, 構造的にも機能的にも tRNA および mRNA を擬態している. 似たような例は, ある種のウイルス RNA にも見られる. ウイルスの mRNA の中には,

図6 ■ トランス・トランスレーションの素過程のモデル
mRNA が存在しないために翻訳が停滞したリボソーム (①) の A サイトに Ala-tmRNA・SmpB・EF-Tu・GTP 複合体が入る (②)。tmRNA (青) がペプチドを受け取った後にトランスロケーションによって tmRNA・SmpB は P サイトに移動する (③)。tmRNA 上のコーディング領域を tRNA が読み始める (④)。A サイトにおいても P サイトにおいても、SmpB の本体 (赤枠白抜きの楕円) が tRNA の下半分、C 末端が mRNA を分子擬態している。SmpB の C 末端は、A サイトでは下流方向に伸長しているが、P サイトでは折りたたまれている。

5' 末端のキャップ構造の代わりに IRES (internal ribosomal entry site) と呼ばれる 5' 非翻訳領域に存在する構造に依存して翻訳を開始するものがある。Dicistroviridae virus の IRES の結晶構造は、P サイトにおけるコドン-アンチコドン相互作用を含む翻訳開始複合体の構造とよく似ている⁽³⁸⁾。この場合、mRNA の 5' 非翻訳領域が tRNA の一部を構造的にも機能的にも擬態しているということになる。

おわりに

一言で分子擬態と言っても、その機能的意味合いは多様である。EF-G の場合、すでにある tRNA との競合により A サイトを奪い取るために tRNA を分子擬態しているように思える。結果として、それがトランスロケーションにつながる。RF の場合、コドンを読み取る機能部位とペプチド解離のために水分子を提供する機能部位との間の距離が tRNA の L 字構造の両末端間の距離に合致していることが重要であり、その他の部分が tRNA に似ていなくてはならないという制約はそれほど強いものではないのかもしれない。そして、SmpB による tRNA+mRNA の分子擬態の場合、①遺伝情報をもつという mRNA としての機能、②A サイト下流に mRNA を欠いた翻訳停滞中のリボソームを認識する機能、③A サイトに入るための tRNA の代わりとなる構造体としての機能、④P サイトに移動するための tRNA の代わりとなる構造体としての機能、⑤A サイトおよび P サイトにおけるコドン-アンチコドンとしての機能、⑥tmRNA 上の翻訳再開位置を決定する構造体としての機能^(33, 39~41) など、実に多彩な意味合いを併せもっているものと考えられる。リボソーム中における tmRNA と SmpB の動態の解析を通して、tRNA+mRNA の分子擬態という新しい概念の実験的検証が望まれる。

文献

- 1) V. Ramakrishnan : *Cell*, **108**, 557 (2002).
- 2) Y. Nakamura & K. Ito : *Trends Biochem. Sci.*, **28**, 99 (2003).
- 3) P. Nissen, M. Kjeldgaard, S. Thirup, G. Polekhina, L. Reshetnikova, B. F. Clark & J. Nyborg : *Science*, **270**, 1464 (1995).
- 4) A. Aevvarsson, E. Brazhnikov, M. Garber, J. Zheltonosova, Y. Chirgadze, S. al-Karadaghi, L.A. Svensson & A. Liljas : *EMBO J.*, **13**, 3669 (1994).
- 5) H. Song, P. Mugnier, A. K. Das, H. M. Webb, D. R. Evans, M. F. Tuite, B. A. Hemmings & D. Barford : *Cell*, **100**, 311 (2000).
- 6) B. Vestergaard, L. B. Van, G. R. Andersen, J. Nyborg, R. H. Buckingham & M. Kjeldgaard : *Mol. Cell*, **8**, 1375 (2001).
- 7) U. B. Rawat, A. V. Zavialov, J. Sengupta, M. Valle, R. A. Grassucci, J. Linde, B. Vestergaard, M. Ehrenberg & J. Frank : *Nature*, **421**, 87 (2003).
- 8) B. Vestergaard, S. Sanyal, M. Roessle, L. Mora, R. H. Buckingham, J. S. Kastrup, M. Gajhede, D. I. Svergun & M. Ehrenberg : *Mol. Cell*, **20**, 929 (2005).
- 9) M. Selmer, S. Al-Karadaghi, G. Hirokawa, A. Kaji & A. Liljas : *Science*, **286**, 2349 (1999).
- 10) L. Lancaster, M. C. Kiel, A. Kaji & H. F. Noller : *Cell*, **111**, 129 (2002).
- 11) R. K. Agrawal, M. R. Sharma, M. C. Kiel, G. Hirokawa,

- T. M. Booth, C. M. Spahn, R. A. Grassucci, A. Kaji & J. Frank : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 8900 (2004).
- 12) K. Hanawa-Suetsugu, S. Sekine, H. Sakai, C. Hori-Takemoto, T. Terada, S. Unzai, J. R. Tame, S. Kuramitsu, M. Shirouzu & S. Yokoyama : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 9595 (2004).
- 13) M. C. Ganoza, M. C. Kiel & H. Aoki : *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **66**, 460 (2002).
- 14) C. Ushida, H. Himeno, T. Watanabe & A. Muto : *Nucleic Acids Res.*, **22**, 3392 (1994).
- 15) K. C. Keiler, P. R. Waller & R. T. Sauer : *Science*, **271**, 990 (1996).
- 16) H. Himeno, M. Sato, T. Tadaki, M. Fukushima, C. Ushida & A. Muto : *J. Mol. Biol.*, **268**, 803 (1997).
- 17) B. Felden, H. Himeno, A. Muto, J. McCutcheon, J. F. Atkins & R. F. Gesteland : *RNA*, **3**, 89 (1997).
- 18) B. Felden, K. Hanawa, J. F. Atkins, H. Himeno, A. Muto, R. F. Gesteland, J. A. McCloskey & P. F. Crain : *EMBO J.*, **17**, 3188 (1998).
- 19) N. Nameki, B. Felden, J. F. Atkins, R. F. Gesteland, H. Himeno & A. Muto : *J. Mol. Biol.*, **286**, 733 (1999).
- 20) N. Nameki, P. Chattopadhyay, H. Himeno, A. Muto & G. Kawai : *Nucleic Acids Res.*, **27**, 3667 (1999).
- 21) A. Muto, C. Ushida & H. Himeno : *Trends Biochem. Sci.*, **23**, 25 (1998).
- 22) 武藤 昱, 姫野倭太 : “RNA の細胞生物学”, 共立出版, 2004, p. 346.
- 23) 姫野倭太, 武藤 昱 : “細胞における蛋白質の一生”, 共立出版, 2005, p. 1062.
- 24) J. Wower, C. Zwieb, S. A. Guven & I. Wower : *EMBO J.*, **19**, 6612 (2000).
- 25) M. Valle, R. Gillet, S. Kaur, A. Henne, V. Ramakrishnan & J. Frank : *Science*, **300**, 127 (2003).
- 26) K. Takada, C. Takemoto, M. Kawazoe, T. Konno, K. Hanawa-Suetsugu, S. Lee, M. Shirouzu, S. Yokoyama, A. Muto & H. Himeno : *RNA*, **13**, 503 (2007).
- 27) A. W. Karzai, M. M. Susskind & R. T. Sauer : *EMBO J.*, **18**, 3793 (1999).
- 28) K. Hanawa-Suetsugu, M. Takagi, H. Inokuchi, H. Himeno & A. Muto : *Nucleic Acids Res.*, **30**, 1620 (2002).
- 29) T. Someya *et al.* : *FEBS Lett.*, **535**, 94 (2003).
- 30) S. Gutmann, P. W. Haebel, L. Metzinger, M. Sutter, B. Felden & N. Ban : *Nature*, **424**, 699 (2003).
- 31) Y. Bessho, R. Shibata, S. Sekine, K. Murayama, K. Higashijima, C. Hori-Takemoto, M. Shirouzu, S. Kuramitsu & S. Yokoyama : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 8293 (2007).
- 32) T. R. Sundermeier, D. P. Dulebohn, H. J. Cho & A. W. Karzai : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 2316 (2005).
- 33) T. Konno, D. Kurita, K. Takada, A. Muto & H. Himeno : *RNA*, **13**, 1723 (2007).
- 34) D. Kurita, R. Sasaki, A. Muto & H. Himeno : *Nucleic Acids Res.*, **35**, 7248 (2007).
- 35) K. Asano, D. Kurita, K. Takada, T. Konno, A. Muto & H. Himeno : *Nucleic Acids Res.*, **33**, 5544 (2005).
- 36) 姫野倭太, 武藤 昱 : 蛋白質 核酸 酵素, **51**, 2321 (2006).
- 37) 姫野倭太ら : 生化学, **79**, 213 (2007).
- 38) D. A. Costantino, J. S. Pfingsten, R. P. Rambo & J. S. Kieft : *Nature Struct. Mol. Biol.*, **15**, 57 (2008).
- 39) S. Lee, M. Ishii, T. Tadaki, A. Muto & H. Himeno : *RNA*, **7**, 999 (2001).
- 40) T. Takahashi, T. Konno, A. Muto & H. Himeno : *J. Biol. Chem.*, **278**, 27672 (2003).
- 41) T. Konno, T. Takahashi, D. Kurita, A. Muto & H. Himeno : *Nucleic Acids Res.*, **32**, 4119 (2004).