(大阪大学大学院理学研究科)

遺伝子発現の基本的な仕組みである転写には高度な遺伝子情報発現調節機構が備わっており、その機構の解明が進んできた¹⁾。一方、PCR等遺伝子工学的方法の発達により mRNA の解析に不可欠な [³²P]標識プローブの調製が極めて簡略化されるようになってきた。更に、³²Pより長寿命の³³Pの利用が可能となってきた事情も合わせて、mRNA の運命を解析することは過去に比べ著しく手軽になった。その結果、転写とは異なる新しい遺伝子発現調節の仕組み、すなわち mRNA 分解に関心が集まってきた。遺伝子の発現量は基本的に mRNA の存在量により支配される。細胞内 mRNA の量は転写速度と分解速度のバランスで決定されるため、mRNA 分解速度を調節することは転写調節と等しく遺伝子発現に重要である。また、転写を停止しても mRNA が残存する限り遺伝子発現は停止しない。したがって、mRNA 分解は遺伝子発現の停止に必要な機構であり、遺伝子発現調節機構において転写と両輪をなす仕組みである。様々な生物種について、mRNA 分解速度を測定した結果が集積しているが、それらの報告を総合すると興味深いことに気づく。mRNA の平均的半減期は各生物について細胞周期の約 10 分の 1 の長さとなっていることで

これまでに mRNA の分解に関する包括的な研究が行われてきたのは唯一大腸菌の系である。大腸菌の mRNA 分解はエンドヌクレアーゼによる切断によって開始される。断片化された mRNA は 3'→5'エキソヌクレアーゼの作用により数ヌクレオチドにまで縮められた後、最後はオリゴリボヌクレアーゼの作用によりモノヌクレオチドまで完全消化される³⁾ (図)。この分解過程から明らかなように遺伝子発現に直接影響を与えるステップはエンドヌクレアーゼの切断による mRNA の断片化である。大腸菌ではこれまでに 11 種類のエンドヌクレアーゼが発見されてきた。それらの内、3 種は極度のストレスにさらされた時に活性が誘導されるエンドヌクレアーゼである^{4)~6)}。これらはストレスを回避するために機能すると考えられるが、ス

Tetsuro YONESAKI : Graduate School of Science,
Osaka University, 1-1, Machikaneyama-cho, Toyo-
naka-shi, Osaka 560-0043, Japan.

図 大腸菌における mRNA 分解過程

トレスの強さによっては細胞死を招く要因ともなり得る⁷⁾。一方、正常な活動を営む細胞内で多くの mRNA の切断に働くのは RNase E³⁾と RNase LS⁸⁾の二種類のみである。これらの RNase は翻訳に対して対照的な活性を示し、RNase E はリボソームが翻訳していない mRNA を好んで切断する⁹⁾のに対して、RNase LS はリボソームが翻訳中の mRNA を好んで切断する¹⁰⁾。この RNase LS のように mRNA が翻訳されるのを強制的に停止させるような活性は真核生物では広く認められている¹¹⁾。例えば、分化や増殖に大きな影響を与えるがん遺伝子 *c-fos* や *c-myc* の mRNA は翻訳されている条件下で急速に切断されるため発現量を低く抑えられることになる。これらの mRNA の切断活性が低下すると発現量の増加につながり、細胞はがん化に向かうことが知られている。したがって、遺伝子発現を強制的に終了させることによって発現レベルが適正に保たれるのである。同様に、ヒストンや β -チューブリンの mRNA も翻訳されている条件下で切断が起きる。また、植物のシスタチオン γ -合成酵素の mRNA も翻訳されていることが切断の条件となっている。

真核生物で、エンドリボヌクレアーゼと標的とする mRNA が共に同定されている唯一の例

はアフリカツメガエルにみられる¹²⁾。PMR1 は女性ホルモンであるエストロゲンによって活性化され、アルブミン mRNA の切断を行う。このエンドリボヌクレアーゼは翻訳中のリボソームと mRNA 複合体、ポリゾームに結合して mRNA 切断することから RNase LS タイプと考えられる。mRNA の品質管理として知られる NMD (nonsense-mediated degradation) も RNase LS タイプの切断機能を持ったエンドリボヌクレアーゼによって切断される場合が報告されている^{13), 14)}。遺伝病の β サラセミアとして良く知られている重度の貧血症は、 β グロビンの mRNA が NMD により急速に切断されるため極度の発現量低下を招くことに起因する。

一方、RNase E は様々な生理条件の変化に応答して翻訳能が低下したような mRNA を切断して分解に導くことで細胞から除去するのに働く。例えば、細胞外から取り込んだブドウ糖の代謝が滞るような場合、ブドウ糖を細胞内に輸送する蛋白質の mRNA は翻訳されにくくなり、RNase E による切断を受けて除去される¹⁵⁾。また、至適温度ではコールドショック蛋白質の mRNA は RNase E により素早く切断されるため細胞内にほとんど存在しないが、コールドショックが与えられた時には RNase E による切断を受けにくくなる¹⁶⁾。おそらく低温ではコールドショック蛋白質 mRNA は活発に翻訳されるのだろう。翻訳能の低い、極論すれば不要な mRNA を除去する活性は、転写に必要なリボヌクレオチドを供給するために必要である。したがって、RNase E のような活性は遺伝子発現に伴うエネルギーフローの観点から極めて重要である。実際、RNase E の活性が低下した場合には、転写活性が全般的に低下することが示されている¹⁷⁾。これまでに真核生物では RNase E タイプの活性は確認されていないが、環境条件の変化が激しい植物には発見される可能性は高いと思われる。

真核生物では、原核生物とは異なった mRNA 分解の仕組みも知られている。この場合、

mRNA 切断のシグナルとして働く ARE (adenine/uridine-rich element) が蛋白コード領域の外側（主に 3'側）に存在することが多く、翻訳に関わり無く mRNA を分解する。ARE に依存した mRNA 分解の主役はエンドヌクレアーゼではなくエキソヌクレアーゼである。一方、ARE に結合して分解作用から保護する働きを持つ蛋白も発見されている。したがって、ARE を mask する活性と分解する活性のバランスによって遺伝子発現が調節されているようである¹⁸⁾。

文 献

- 1) Ptashne, M. and Gann, A., *Genes & Signals*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (2001)
- 2) Kai, T., Selick, H. E. and Yonesaki, T., *Genetics*, **144**, 7-14 (1996)
- 3) Kushner, S. R., *J. Bacteriol.*, **184**, 4658-4665 (2002)
- 4) Pedersen, K., Zavialov, A. V., Pavlov, M. Y. et al., *Cell*, **112**, 131-140 (2003)
- 5) Zhang, Y., Zhang, J., Hoeflich, K. P., Ikura, M. et al., *Mol. Cell*, **12**, 913-923 (2003)
- 6) Zhang, Y., Zhu, L., Zhang, J. et al., *J. Biol. Chem.*, **280**, 26080-26088 (2005)
- 7) Amitai, S., Yassin, Y. and Engelberg-Kulka, H., *J. Bacteriol.*, **186**, 8295-8300 (2004)
- 8) Otsuka, Y. and Yonesaki, T., *Genetics*, **169**, 13-20 (2005)
- 9) Baker, K. E. and Mackie, G. A., *Mol. Microbiol.*, **47**, 75-88 (2003)
- 10) Kai, T. and Yonesaki, T., *Genetics*, **160**, 5-12 (2005)
- 11) Harford, J. B. and Morris, D. R., *mRNA metabolism & post-transcriptional gene regulation*, Wiley-Liss, New York (1997)
- 12) Chernokalskaya, E., Dubell, A. N., Cunningham, K. S. et al., *RNA*, **4**, 1537-1548 (1998)
- 13) Bremer, K. A., Stevens, A. and Schoenberg, D. R., *RNA*, **9**, 1157-1167 (2003)
- 14) Gatfield, D. and Izaurralde, E., *Nature*, **42**, 575-578 (2004)
- 15) Kawamoto, H., Morita, T., Shimizu, A. et al., *Genes & Dev.*, **19**, 328-338 (2005)
- 16) Fang, L., Jiang, W., Bae, W. et al., *Mol. Microbiol.*, **23**, 355-364 (1997)
- 17) Otsuka, Y., Ueno, H. and Yonesaki, T., *J. Bact.*, **185**, 983-990 (2003)
- 18) van Hoof, A. and Parker, R., *Curr Biol.*, **12**, 285-287 (2002)