

# Medical Chemistry Seminar

## “ナンセンス変異依存mRNA分解機構による mRNAの発現管理と遺伝性神経疾患”

(Nonsense-mediated mRNA decay: Quality and quantity control of gene expression in health and disease)

**演者: 黒崎 辰昭 先生**

口チエスター大学 医・歯学部 生化学・生物物理学専攻

Date: April 5 (Fri), 2019

Time: 16:00–17:00

Venue: Seminar Room 102, Building A (医学部A棟102室)

ナンセンス変異依存mRNA分解(Nonsense-Mediated mRNA Decay; NMD)は、ヒトを含む真核生物において進化的に保存された、翻訳依存的な細胞内mRNA品質管理機構であり、未成熟終止コドン(Premature Termination Codon; PTC)を有する異常mRNAを選択的に認識し分解する。

近年の網羅的シーケンス(high-throughput sequencing)技術の発展により、ヒトにおけるPTCの多くは細胞内の転写やスプライシングエラーにより日常的に産生され、全遺伝子変異の約30%は、最終的にPTCを生じNMDのターゲットになると見積もられている。PTCのmRNA上の位置とNMDの活性は、地中海貧血ベータサラセミア( $\beta$ -thalassemia)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy)、嚢胞性繊維症(cystic fibrosis)など多くの難病の発症ならびに重篤度に深く関与する。

分子生物学的には、NMDにはATP依存性RNA helicase upframeshift 1 (UPF1)が決定的に重要な役割を果たし、我々のグループはこれまでヒトの細胞において、UPF1のリン酸化がNMD活性化のシグナルとして機能することを明らかにしてきた。

一方でNMDは、異常mRNAを分解するだけでなく、少なくとも約10-30%の細胞内全転写産物の発現量を調節し、特に神経細胞の発生・分化に重要な役割を果たすことが最近明らかになってきた。さらにNMDの機能不全は、精神遅滞(mental retardation)を引き起こすことが報告されている。

今セミナーでは、NMDにおけるUPF1の分子機能に関する最新の知見と、NMDが関与する遺伝性神経疾患をご紹介します。

(参考文献)

1. Kurosaki, T. *et al.* NMD-degradome sequencing reveals ribosome-bound intermediates with 3'-end non-templated nucleotides. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 25, 940-950, 2018.
2. Kurosaki, T. *et al.* A post-translational regulatory switch on UPF1 controls targeted mRNA degradation. *Genes Dev.* 28, 1900–1916, 2014.



**KYOTO UNIVERSITY**  
FACULTY / GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

Contact: Prof. Osamu Takeuchi

Email: [otake@mfour.med.kyoto-u.ac.jp](mailto:otake@mfour.med.kyoto-u.ac.jp)

Hosted by Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University