

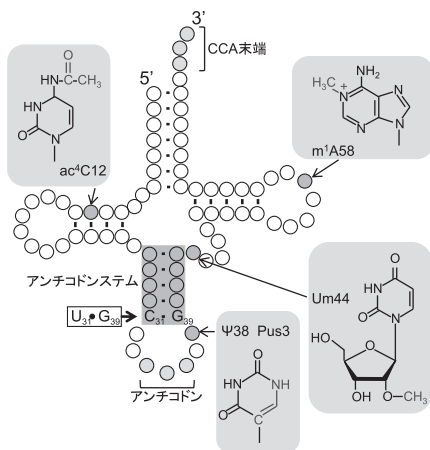
修飾されないtRNAは淘汰される

富川 千恵

1956年に、RNAを構成するAUGCの4つのいずれでもない5番目のヌクレオシドとして、修飾ヌクレオシドΨ（シュドウリジン）が初めて同定された。以降、現在までにさまざまなRNA分子種で、約110種類の修飾ヌクレオシドが見つかっており、実にその約8割以上がtRNA (transfer RNA) 中に存在している¹⁾。tRNAは、mRNA上に写し取られた遺伝情報をアミノ酸配列に変換するアダプター分子として、タンパク質合成機構で主要な役割を果たす。つまり、tRNAは遺伝情報が正しく翻訳されるか否かの鍵であり、その鍵の機能はtRNA修飾酵素によって操作されている。

細胞内にあるtRNAは、ヌクレアーゼからの攻撃にさらされているが、“tRNA分解” 広くは“tRNA品質管理” についての詳細は不明な点が多かった。近年になり、DomaとPerkerは、tRNAにもmRNAやrRNAと同様に生体内でターンオーバーするための品質管理ステップが存在するという説を提唱した²⁾。以降、この説を肯定する研究成果が徐々に報告されつつある。中でも注目すべき事項の一つとして、tRNA修飾とtRNA分解の関係性があげられる。当該研究領域では、酵母において比較的多くの報告があるので、これらの研究成果を中心に紹介する。

tRNA分解には、tRNA成熟機構の異なったステージにおいて、少なくとも2つの分解経路があると考えられる。一つは、Trf4 [ポリ(A)RNAポリメラーゼ] によるtRNA 3'末端のポリアデニル化後に、核内エキソソームの構成成分であるエキソリボヌクレアーゼRrp6により分解される経路である。転写後プロセッシング途中の開始メチオニンtRNAの場合、メチル化修飾 (m¹A58) の欠損によりTrf4によるポリアデニル化が引き起こされることが知られている³⁾。



二つ目は、Trf4/Rrp6に依存しないrapid tRNA decay (RTD) 経路である。多数の非コードRNA (tRNA, 5S rRNA, snRNA など) の成熟初期段階で、La proteinと呼ばれるタンパク質が関わっている。このLa proteinが転写後tRNAの3'末端に結合すると、tRNAは正確なフォールディングをとることができ安定化し、3'-5'エキソヌクレアーゼによる分解から回避される⁴⁾。しかし、tRNA^{Arg} (CCG) のアンチコドンシステムの塩基対を弱めた (C31-G39→U31-G39) 変異tRNA^{Arg}が導入された株は、さらにLa proteinとシュドウリジル化酵素Pus3を同時に欠損させると致死性を示す。この変異株にLa proteinが存在すれば生育可能にはなるが、アミノアシル化された変異tRNA^{Arg} (CCG) は、細胞質に移行した際、Trf4非依存的に分解される⁵⁾。このことから、複数のtRNA分解経路の存在が予想され、その後、Xrn1 (5'-3'エキソヌクレアーゼ) を介したTrf4非依存的経路の存在が明らかとなった⁶⁾。

RTD経路は、翻訳や他の細胞内プロセスとも関係している。翻訳伸長因子EF1Aと結合していないtRNAは、5'末端がむきだしになっているためRTDが起こりやすい。逆に、EF1Aが十分に存在している状況では、修飾が不足しているtRNAであっても、EF1Aとの結合によりtRNAが保護されるので、RTD経路と競合し、結果としてtRNA分解が抑制される⁷⁾。また、tRNAの3'にCCAを付加する反応を触媒するCCA付加酵素は、ac⁴C12、Um44修飾が導入されていないtRNA^{Ser}には、CCAではなくCCACCAを付加し、このCCACCAが付加されたtRNA^{Ser}はRTD経路で分解される⁸⁾。つまり、修飾の入っていないtRNAをCCA付加酵素が“まびく”ことで、その後の翻訳エラーを未然に防いでいる。

以上のような報告から、RTD経路によるtRNA分解はタンパク質合成機構と関係しており、この相関にtRNA修飾が影響していることが判明してきた。tRNA修飾が関与するtRNA分解システムと翻訳系、さらには翻訳系以外の細胞内プロセスとの関係性へのアプローチを通し、tRNA修飾の重要性がさらに明らかになることが期待される。

- 1) <http://rna-mdb.cas.albany.edu/RNAmdb/>
- 2) Doma, M. K. *et al.*: *Cell*, **131**, 660 (2007).
- 3) Kadaba, S. *et al.*: *RNA*, **12**, 508 (2006).
- 4) Kufel, J. *et al.*: *Mol. Cell, Biol.*, **20**, 5415 (2000).
- 5) Copela, L. A. *et al.*: *RNA*, **12**, 644 (2006).
- 6) Chernyak, I. *et al.*: *Genes Dev.*, **22**, 1369 (2008).
- 7) Dewe, J. M. *et al.*: *RNA*, **18**, 1886 (2012).
- 8) Wilusz, J. E. *et al.*: *Science*, **334**, 817 (2011).