北畠　真 研究者 論文紹介

機能不全リボソーム RNA の分解におけるユビキチンの新しい役割の解明

"A role for ubiquitin in the clearance of nonfunctional rRNAs"

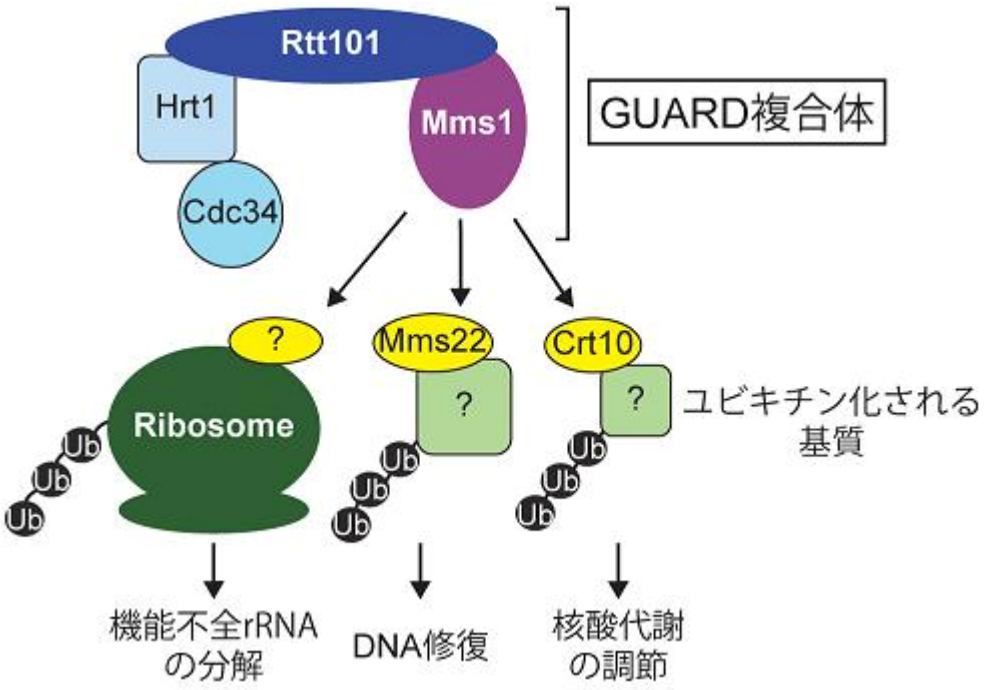
Kotaro Fujii, Makoto Kitabatake, Tomoko Sakata, Atsumi Miyata and Mutsuhito Ohno

Genes Dev 2009 vol.23, 963-974

論文の概要

遺伝子の変異や転写時の誤りにより、細胞内では機能不全 RNA が合成されることがある。また正しく合成された RNA にも、紫外線や薬剤、内在的に発生する活性酸素など、さまざまなストレスにより損傷が導入されることがこれまでに報告されている。このようなさまざまな要因により細胞内には機能不全 RNA が生成するが、真核生物においてはこれらの機能不全 RNA を選択的に分解する品質管理機構が存在し、細胞内の秩序を維持していることが分かっている。
過去の研究から、mRNA や tRNA について、機能不全型の RNA を選択的に除去する巧妙な仕組みが明らかになってきている。しかし細胞内の 80%の容量を占めるリボソーム RNA の品質がどのように維持されているのかはよく分かっていなかった。
本研究では出芽酵母を用いて、機能不全 rRNA を含んだリボソームが選択的に分解されることを見出した。この分解には、これまで DNA の修復に必要とされると考えられてきたユビキチンリガーゼ複合体の構成因子、Mms1 と Rtt101 の両者が必要だった。リボソームを精製して解析すると、機能不全 rRNA が存在するリボソームに限り、Mms1 と Rtt101 依存的にたんぱく質のユビキチン化が起こることが明らかになった。このことは、変性して機能を失ったたんぱく質がユビキチン化されて分解されるのと同様に、rRNA の損傷により機能不全となったリボソームもその分解に先立ってユビキチン化を受ける、ということを示している。

今後の展開

今回の研究から、Mms1 と Rtt101 を含む複合体が DNA 損傷修復だけでなく、rRNA の品質管理にも必要とされることが明らかになった。過去の報告から、この複合体が dNTP の濃度調整や、レトロトランスポゾン Ty1 の増幅抑制にも役立っていることが示唆されている。これらは一見互いに関係のない経路のように見えるが、どれも DNA に損傷が起こるストレス状態（Genotoxic stress）で働くと

いう共通点がある。そのようなストレス条件では DNA 同様 RNA にも損傷が起こるため、機能不全 rRNA を除去する必要が昂進するのだろう。このような意味合いから当研究室では、Mms1 と Rtt101 を含むユビキチンリガーゼ複合体を、「GUARD 複合体」と命名した（ Genotoxic stress related Ubiquitin ligase associated with RNA and DNA damage）。今後、GUARD 複合体の多様な働きを精査し「機能不全リボソームの選択的分解」の分子機構を解明していく予定である。