

III. リボソーム機能の調節

III-1 開始コドンの厳密な選択とその制御の生物学的意義

浅野 桂

原核生物と真核生物の翻訳開始を大きく分ける特徴に開始コドン選択の厳密性がある。前者では AUG ほかに、GUG, UUG が相当の頻度で開始に使われ、後者では開始コドンは原則 AUG のみである。近年の研究によりこの違いは真核生物がより多くの開始因子を獲得し、開始の厳密性を向上させてきたことに起因することが示されつつある。すなわち開始因子 eIF1, eIF2, eIF3, eIF5 が巨大複合体 MFC を形成し、巧みなメカニズムによってリボソームによる厳密な開始コドン選択を制御する。さらに、原核、真核生物ともに、AUG 以外の開始コドンを使い分け、翻訳制御の効率化ならびに多様化を獲得してきた。真核生物の多能性と非 AUG コドンからの開始が相関するという最近の報告をふまえ、開始コドン選択の「可塑性」が高等真核生物の発生やヒトの病理に与える影響について考察したい。

1. はじめに

遺伝子の開始コドンは原則として AUG である。古細菌、真正細菌において、AUG のほかに、GUG, UUG が開始コドンとして使用されることが長く知られていたが、最近、真核生物でも AUG コドン以外によって開始されるケースが報告されている。ヒト細胞で CUG 開始が疑われるいくつかの系において試験管内のモデル系が作製され、そこで使用される開始 tRNA は Leu-tRNA であることが明らかにされている¹⁾。リボソームプロファイリング法を用いた研究においては 5'非翻訳領域 (5'UTR) に存在する多数の非 AUG 開始コドンが細胞内で開始複合体を作っていることが示唆されている²⁾。ヒト細胞で起こる CUG からの開始については、eIF2A 等、通常の翻訳開始に関わらない特異的なタンパク質が関与することが示唆されており¹⁾、

大変興味深い³⁾が、多くの場合、AUG 以外からの開始は例外的である。本稿では、真正細菌と真核生物における開始コドン選択メカニズムを対比させながら、AUG 以外のコドンから翻訳開始が行われることの生物学的意義、厳密な開始コドン選択が壊されたときの病理について考察したい。

2. 真正細菌の翻訳開始メカニズム

真正細菌の翻訳開始因子は三つあり、IF1, IF2, IF3 と呼ばれる (表 1)。リボソームが大小のサブユニットに解離した後、30S 小サブユニットにまず IF2, IF3, 次いで IF1, ホルミルメチオニル開始 tRNA (fMet-tRNA^{fMet}) がそれぞれ A サイト, P サイトに結合する³⁾。mRNA は開始コドンの数塩基上流にあるリボソーム結合配列 (Shine-Dalgarno 配列, SD 配列) とリボソーム RNA の 3'末端にあるアンチ SD 配列との相互作用の強さに応じ、異なる速度でこのリボソーム複合体に結合して 30S 前開始複合体 (pre-initiation complex : PIC) を形成する³⁻⁵⁾。次いで、mRNA の開始コドンと開始 tRNA のアンチコドンが塩基対合することで 30S 開始複合体 (initiation complex : IC) が形成され、この複合体が 50S 大サブユニットと会合す

カンザス州立大学生物学科 (258 Chalmers Hall, Kansas State University, Manhattan, KS 66506, USA)

Stringent selection of start codons: The biological significance of its regulation

Katsura Asano (Division of Biology, Kansas State University)

表1 翻訳開始因子

真正細菌 Bacteria	古細菌 Archaea	真核生物 Eukaryotes	サブユニット数/名	機能
IF1	aIF1A	eIF1A	1	30S/40S A サイトに結合し、(f)Met-tRNAiのミスローディングを防ぐ
IF2	aIF5B	eIF5B	1	GTP結合型が50S/60Sとの対合を促進。50S/60SによってGTPが加水分解される。
IF3			1	開始コドンとfMet-tRNAiとの塩基対合をモニター。細菌特異的。
	aIF1	eIF1	1	開始コドンとMet-tRNAiとの塩基対合をモニター。
	aIF2	eIF2	3/ $\alpha\sim\gamma$	GTPに依存してMet-tRNAiに結合。
		eIF5	1	eIF2 GTPase 活性化タンパク質(GAP)。eIF1, eIF2, eIF3と結合
		eIF3	ヒト 13/a ~1 出芽酵母 6/a,b,c,g,i,j	40S結合因子。eIF相互作用の足場。開始コドン選択に伴いeIF1とリボソームの相互作用を制御(?)
		eIF2B	5/ $\alpha\sim\epsilon$	eIF2のグアニン残基交換因子(GEF)
		eIF4F	3/eIF4E, eIF4G, eIF4A	mRNA結合因子。eIF4Eサブユニットを介してm7Gキャップ、eIF4Gサブユニットを介してポリ(A)テールと結合。
		eIF4A		ATP依存性mRNAヘリカーゼ
		eIF4B		eIF4A コアクチベーター

*参考までに古細菌の開始因子を示した。真正細菌のものとは異なり、真核生物因子のひな形といえる。

る⁹⁾。大小サブユニットが会合した際、IF2に結合したGTPが加水分解されることでIF1, IF2, IF3が解離し、70S開始複合体(70S IC)が形成され、リボソームは伸長反応サイクルに入る⁷⁾。

開始コドンと開始tRNAアンチコドンの塩基対合は翻訳開始反応の重要なチェックポイントとなっており、ここで重要な役割を果たすのがIF3である。IF3は、AUG, GUGまたはUUGが開始tRNAアンチコドンと塩基対合したときのみ、30S PICを30S ICに移行させるが、CUG等、ほかのコドンが入ると30S PICを解離させてしまう⁸⁾。

3. 真正細菌におけるAUG以外のコドンからの開始の意義

非AUGコドンによる開始の古典的な例として、AUUから始まるIF3自身の翻訳がある。IF3はAUG, GUG, UUG以外からの翻訳開始を排除する性質があるので、こ

のタンパク質のレベルが低下すると、翻訳開始の厳密性が低下し、AUUからIF3が作られ、厳密性の低下を補正する⁹⁾。

真正細菌において正常な開始コドンとされる、GUG, UUGからの翻訳に、何か特別な生物学的な意義はあるのだろうか？ GUG, UUGコドンは大腸菌タンパク質のそれぞれ14%, 3%, 枯草菌タンパク質の9%, 13%の翻訳を開始する(AUGからの開始はこれらの細菌種でそれぞれ83%, 78%)¹⁰⁾。しかし、これらのコドンからの開始効率は、一般にAUGからの開始に比べて低く^{11,12)}、二次構造によって完全に隠すことができる¹³⁾。私は、GUG, UUGからの開始を意義のあるものとする大きな理由に、mRNA構造の変化による翻訳制御があると考えている。

de Smitとvan Duinによれば、SD配列を覆い隠すmRNAの二次構造の安定性(ΔG_f°)と、そのmRNAの翻訳開始頻

度は大変よく相関する⁴⁾。(塩基置換変異の導入により) ΔG° が 1.4 kcal/mol 上がっただけで、その mRNA からの発現は 10 倍に増加する。ワトソン・クリック塩基対を作る一つの水素結合を壊しただけで、発現が 5 倍ほどに上がる計算になるから、mRNA の二次構造変化による翻訳制御の寄与は、真正細菌 (そしておそらく古細菌も) においては大変大きなものになる。

したがって、mRNA の翻訳開始領域を二次構造で隠したり開いたりすることができれば、mRNA の翻訳効率を大きく変化させることができる。コリシン Ib 産生プラスミド P9、薬剤抵抗性プラスミド R1、IncB プラスミド pMU720、IncL/M プラスミド pMU604 等の低コピー数プラスミドの複製タンパク質 Rep はすべて、GUG コドンから開始され、アンチセンス RNA (Inc) によって負の制御を受けることでコピー数を低く保つ^{14~17)} (図 1A)。Inc RNA による負の制御には、Rep mRNA の動的な構造変化が大変重要な役割を果たす。これら四つのケースですべて、Rep 開始コドン GUG はその「弱い」SD 配列とともに、安定なステムループ構造によって完全に隠されている (図 1B)。したがって、この構造をほどいて活性化することで、3,000 倍以上の発現誘導を引き出すことができる¹⁸⁾。

この構造変化を引き起こす一つの要因が、rep leader peptide (RLP) と呼ばれる上流読み取り枠 (upstream ORF: uORF) の翻訳と、その終結に伴うリボソームの停止である (図 1A)。Inc RNA は RLP の SD 配列のすぐ上流に結合することにより、間接的に GUG からの Rep の翻訳開始を抑制する¹³⁾ (図 1C, パネル d)。R1 を除く三つのケースについてはさらに、RLP 終止コドンにおけるリボソームの停止と共役したシュードノット (pseudoknot) の形成が GUG コドンからの開始にとって必要である^{16,19,20)} (図 1C)。このシュードノット構造は、Inc RNA の標的となるステムループ構造と、そのループ (5'-GGCG-3'配列) が Rep 開始領域を隠すステムループ構造の一部 (5'-CGCC-3') と相互作用することによって形成される。RLP 終止コドンで停止したリボソームは、5'-CGCC-3'配列をちょうど露出する形になるので、リボソームの停止に共役してシュードノットが形成され、その直後 (下流) にある Rep SD 配列と GUG コドン (おそらくは RLP 終止コドンで停止した) リボソームに対して十分な時間アクセス可能にすると考えられる (図 1C, パネル b)。Inc RNA と、Rep mRNA の標的ステムループ構造は、最初、kissing というループどうしの相互作用を介して結合する (図 1C, パネル c)。この相互作用がシュードノット形成と競合関係にあるため、Inc RNA は結合の初期段階で Rep タンパク質の翻訳を直接抑制することができる^{15,21)}。

Rep タンパク質の「弱い」SD 配列を改変し、アンチ SD との相補性を向上させたり、または GUG 開始コドン

AUG コドンに改変したりすることで、Rep タンパクの発現はシュードノットに依存せず、Inc RNA によっても抑制されにくくなる^{13,16,17,22)}。したがって、GUG 開始コドンも含め、翻訳開始活性が弱いことが、mRNA 構造変化による巧妙な翻訳制御にとって必須であると考えられる¹³⁾。

プラスミドは接合伝達をつかさどるほか、コリシン、薬剤耐性酵素などを提供することで宿主細菌の生存にとって重要な役割を果たす。mRNA の構造変化を用いた GUG 開始コドンの翻訳制御がプラスミド複製にとって重要であるならば、宿主細菌の側に、GUG からの開始を排除しない選択圧がかかることは十分に考えられる。また、真正細菌のタンパク質の翻訳の 1 割近くが GUG から開始されるので、今後、リボスイッチ (代謝産物を直接結合してその産物を生成する代謝反応を制御する mRNA の cis 因子) も含め²³⁾、GUG からの開始が mRNA の動的構造変化による制御にとって必要条件である例が見つかることも期待される。

4. 真核生物の翻訳開始メカニズム

真核生物の翻訳開始には、表 1 に示したような多数の翻訳開始因子 (eukaryotic initiation factor: eIF) が関与する^{24~26)}。真核生物でも IF1 と IF2 と相同性のある因子、eIF1A と eIF5B が、40S 小サブユニットの同じ場所に結合して作用する。IF3 に直接相当するものはなく、進化的にまったく異なる多数の因子、eIF1、eIF2、eIF3 と eIF5 によって開始コドンを細菌の場合よりももっと厳密に認識している²⁷⁾。これらの因子は細胞質内で multi-factor complex (MFC) と呼ばれる巨大開始因子複合体を形成して 40S リボソームに結合する^{28,29)}。このうち eIF2 は GTP に依存してメチオニル開始 tRNA と結合しこれを 40S に導く (43S 前開始複合体, 43S PIC)。mRNA が結合し 48S 前開始複合体が形成された後、eIF5 によって eIF2 の GTP は部分的に加水分解されるが、その産物である GDP と正リン酸は eIF2 から解離せず、開始 tRNA も eIF2 を介して 48S PIC にとどまる。しかし、開始 tRNA アンチコドンが AUG と塩基対合し、正しい開始コドンが選択されると、加水分解産物の一つである正リン酸が解離し、その結果 eIF2 が GDP 結合型となって開始 tRNA への親和性を失い、前開始複合体を去る³⁰⁾。以下に述べるように、この一連の過程で少なくとも eIF1 と eIF5 が eIF2 とともに解離し、結果として 40S 開始複合体が形成される。ここで、eIF2 が空いたスペースに eIF5B が入ってきて 60S 大サブユニットとの対合を促進し、80S 開始複合体が形成され、伸長反応を開始する。

真核生物の 40S 小サブユニットはアンチ SD 配列を失い、代わって eIF4F が巨大 40S 結合因子 eIF3 など

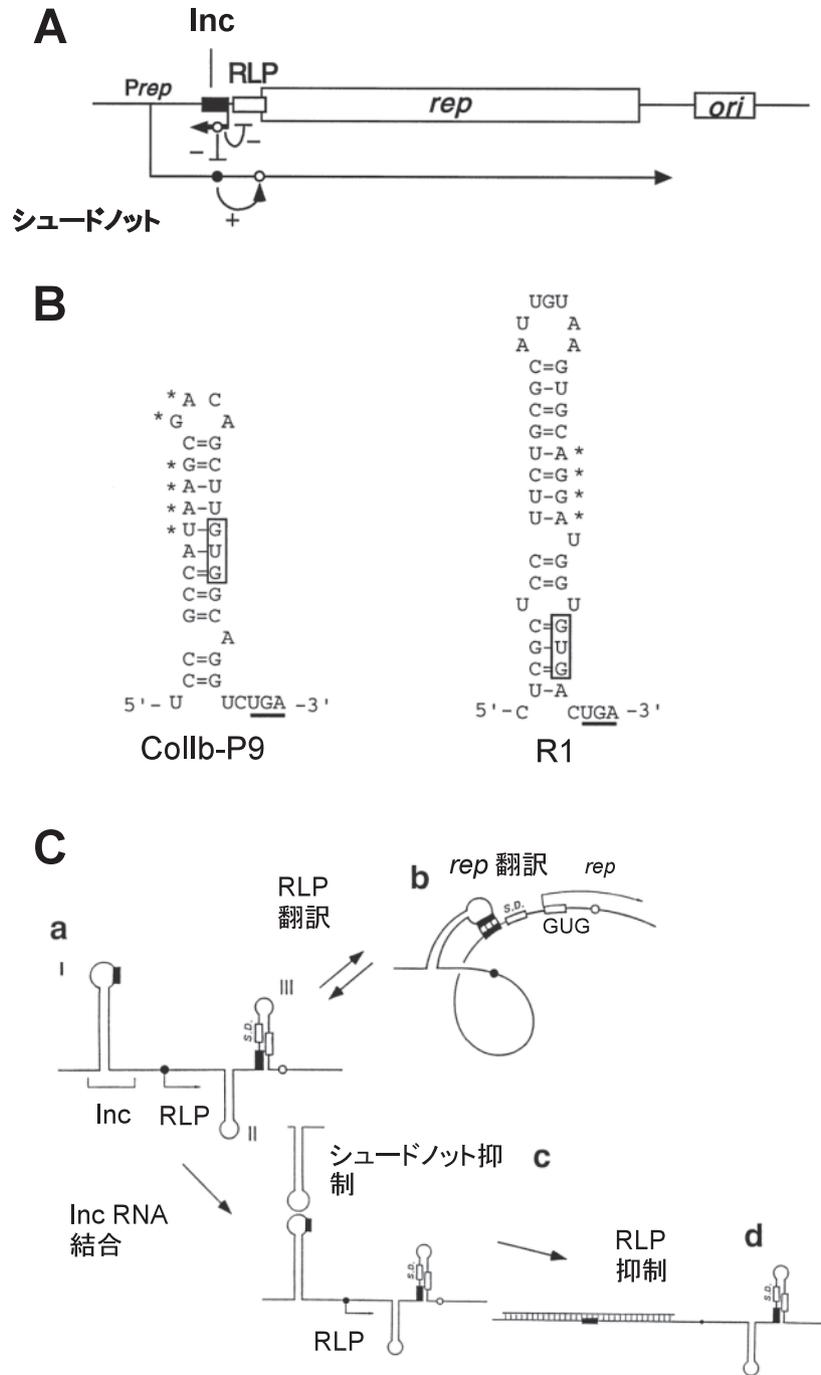


図1 mRNA 構造変化による GUG コドンからの翻訳開始制御
 (A) Collb-P9 プラスミドの複製領域。プラスミド DNA を表す線の上に Inc コード領域, RLP, rep コード領域, ori (複製起点) の位置をボックスで示す。その下の矢印は Rep mRNA (右向き) と Inc RNA (左向き) とそれらの転写方向を示す。Prep は Rep mRNA 転写プロモーター。RNA 上の丸は、互いに相補的な RNA 配列 (GGCG が黒, CGCC が白) を示す。mRNA 上の相補性配列はシュードノットを作り, rep の翻訳を正に制御する (+サイン)。Inc RNA の CGCC 配列はシュードノットを抑制する (-サイン)。Inc RNA は RLP 翻訳も抑制する (-サイン)。(B) Rep GUG 開始コドン (ボックス) を隠す二次構造—Collb-P9 と R1 プラスミドの場合。アスタリスクは SD 配列, 下線部は RLP 終止コドンを示す。(C) シュードノットとアンチセンス RNA による GUG コドンからの翻訳開始制御。a~d のそれぞれのパネルは mRNA の状態を示す。黒ボックスはシュードノットを形成する GGCG と CGCC 配列。ブラケットは Inc RNA と相補的な部位。白ボックスは SD 配列と GUG コドン。矢印はその状態で翻訳される領域。

てリボソームを mRNA の 5'末端に導く。eIF4F は、eIF4E サブユニットを介して mRNA の真核特異的な 5'末端修飾、m7G キャップに、eIF4G サブユニットを介して同じく特異的な 3'修飾、ポリ(A)鎖に結合する。eIF4E を介して mRNA の 5'末端に結合した eIF4F は、eIF4A ヘリカーゼ活性を用いて mRNA 5'末端近傍の二次構造をほどこき、43S PIC がそのほどこかれた領域に結合する³¹⁾。5'キャップから開始コドンまでの距離が短く、その間に二次構造がない場合は 43S PIC は eIF4A の助けを借りることなく、48S PIC を形成する³²⁾。

5. 真核生物における mRNA のスキャニングと開始コドン選択

eIF4F を介して 43S PIC が mRNA の 5'末端に効率よく結合するためには、43S PIC の構造が mRNA に対して「開いた」状態になっていなくてはならない。このリボソームの重要な構造変化を引き起こす因子が eIF1A と eIF1 である。前述したとおり、eIF1A は 40S 小サブユニットの A サイトに結合するが、eIF1 は P サイトの近傍に結合する。クライオ電子顕微鏡を用いた観察によれば、酵母 40S リボソームは、単体では mRNA の通り道が「閉じた」状態になっているが、eIF1 と eIF1A を加えることで、mRNA が結合しやすそうな「開いた」状態となる³³⁾。43S PIC が mRNA の 5'末端に結合したあと、40S リボソームは mRNA を 3'末端側に移動しながら開始コドン (AUG) を探す (スキャニング)。この間、リボソームは「開いた」状態を保っていないとてはならない。しかし、いったん開始コドンが認識されると、リボソームはそこで停止し、「閉じた」状態となる。AUG が開始 tRNA アンチコドンと塩基対合したときのみ、速やかに「閉じた」状態に移行することが、開始コドンの厳密な認識メカニズムの基盤となる (図 2A)。

酵母をモデルとした研究から、以下のような分子メカニズムが明らかになりつつある。P サイト近傍に結合した eIF1 は、「開いた」状態では P サイトに AUG 以外の開始コドンが開始 tRNA のアンチコドンと塩基対合して入ってくることを妨げているが、AUG コドンが入ってくると P サイト近傍から排除される^{27,34)} (図 2A, B)。実際、UUG コドンからの開始を可能にする Sui 変異 (*suppressor of initiation codon mutation*) が多く eIF1 遺伝子に見つかっており、これらはすべて、リボソーム、またはリボソームに結合するほかの MFC 構成因子との相互作用を低下させる^{35,36)}。これらの Sui 変異株では eIF1 と 48S PIC の相互作用が弱いため、UUG が誤って P サイトに入っただけで eIF1 が排除され、リボソームが「閉じた」状態に移行してしまうことが試験管内再構築系を用いたエレガントな実験により証明されている³⁵⁾。逆に、eIF1A の Ssu 変異体

(*suppressor of Sui mutations*) を用いた実験では、eIF1 の PIC からの解離 (P サイトからの排除) が遅くなり、UUG からの誤った翻訳開始が補正され、翻訳開始がより正確になる³⁷⁾。

eIF1A は、IF1 と相同性のあるドメインの両端に、構造をとらないが真核生物でよく保存されたテール領域 (N-terminal tail: NTT, C-terminal tail: CTT) を持つ。このうち NTT には、リボソームの「閉じた」状態を安定化する活性があり³⁷⁾、ヒドロキシラジカルを用いた構造マッピングによっても、eIF1A-NTT が開始 tRNA のアンチコドンを取り巻くように P サイト近傍まで伸びて結合することが示されている³⁸⁾。したがって開始コドンが認識され、eIF1 が去ったあとは、eIF1A-NTT が P サイトと開始 tRNA と相互作用し、リボソームの「閉じた」状態を安定化するものと考えられる (図 2C, 右)。一方、eIF1A-CTT には、eIF1 と一緒にリボソームを「開いた」状態に保つ活性 (上述³³⁾参照) がある³⁹⁾ (図 2C, 左)。

真核生物に特異的な MFC 構成因子 eIF2, eIF3 にも、eIF1, または、その相互作用パートナーである eIF5 の C 末端ドメイン (CTD) と相互作用するテール領域が存在し、開始コドンの認識を厳密なものとしている。リシン残基を多く含む eIF2 の β サブユニットの NTT は、「開いた」状態では mRNA と結合しているようだが⁴⁰⁾、開始コドンが認識されると eIF5-CTD に巻きついて eIF1 との相互作用を阻害し、eIF1 が P サイトから排除されるのを促進する⁴¹⁾ (図 2C, 右)。同様な活性が、eIF3 の c サブユニットや eIF4G にも遺伝学レベルで見つかっており^{40,42)} (図 2C, 右)、今後これらのテール領域がどのように eIF1 や eIF5-CTD と相互作用して、eIF1 と「開いた」リボソームとの相互作用、ならびに eIF1 の開始コドン認識に伴う排除を促進するのか、分子メカニズムが明らかにされることが期待される。

6. 真核生物における AUG コドンからの厳密な開始とコザック配列

上記の Sui 変異は UUG コドンからの開始を特異的に活性化する⁴³⁾。したがって真核生物において UUG が AUG の次に翻訳開始に使われやすいコドンと考えられるが、この UUG でさえも、以上に述べた巧妙なメカニズムによって翻訳開始から排除される。特に、哺乳類細胞における翻訳開始はさらに厳密で、排除される開始コドンの中には、AUG のものも含まれる。コザック配列 (A/G) NNAUGG から始まる読み枠が特によく翻訳されることは知られていたが、eIF1 は、コザック以外の配列を持つ AUG コドンについては「コンテキスト」が弱いものとして、翻訳開始をさせにくくする活性を持つことが明らかになってきた⁴⁴⁾。eIF1 自身の開始コドンもいわゆる弱いコンテキストに相

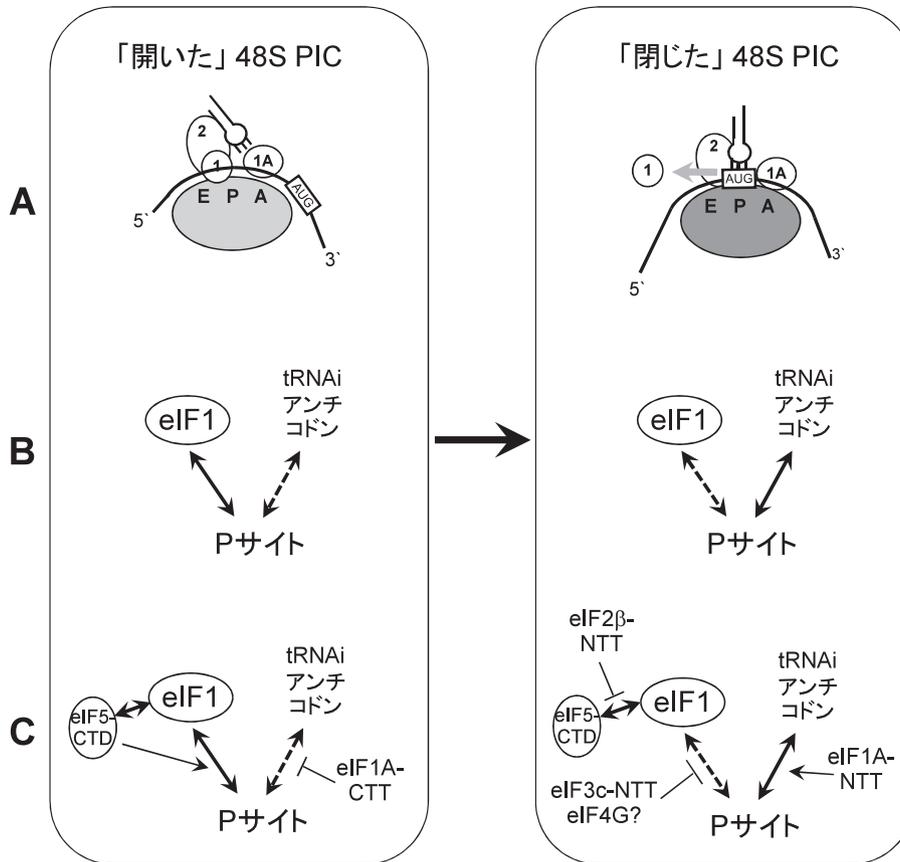


図2 開始コドン認識と共役した48S PIC構造変化の翻訳開始因子による制御 (A) 48S PICはmRNA(太線)をスキャンするためにデコーディングサイト(楕円 [=40S]の上のAサイト, Pサイト, Eサイト)を「開いた」状態にする(左カラム)。この状態でeIF1(1と印した丸)はPサイトに誤ったコドンが開始tRNAアンチコドン(プラグ様の印)とともに入ってくるのを妨げる。いったん正しい開始コドン(AUG)が開始tRNAと塩基対を作ると, eIF1が排除され, リボソームは「閉じた」状態になりスキャンは停止する(右カラム)。 (B) この2状態は, 主にPサイトにおけるeIF1とtRNAとの拮抗作用によって説明できる。 (C) 「開いた」状態では, 翻訳開始因子はeIF1をリボソームにリンクすると同時にtRNAiがPサイトに入ってくるのを妨げる(左カラム)。開始コドンが開始tRNAと塩基対を作ると, eIF1が排除されるが, ほかの開始因子はeIF1とPサイトの相互作用を妨げること, ならびにeIF1と「開いた」状態でのほかの因子との相互作用を壊すことにより, eIF1の解離を促進する。さらにeIF1A-NTTはtRNAiアンチコドンとPサイトとの相互作用を安定化する(右カラム)。

当し, eIF1 レベルの変化による自己制御を受ける⁴⁵⁾。すなわち, eIF1 のレベルが高いときは, リボソームの「開いた」状態を安定化することで, その細胞内の開始コドン認識がより厳密になる。その結果, 弱いコンテキストからの翻訳が低下し, eIF1 の翻訳頻度が低下する。酵母においても, コザック配列に相当する「強いコンテキスト」AA(A/G)AUGが存在する。酵母 eIF1 遺伝子の開始コドンは「弱いコンテキスト」にあり, 哺乳類の場合と同様, eIF1 の発現レベルによる自己制御を受ける⁴⁶⁾。

7. 真核生物におけるAUG以外のコドンからの開始の意義

リボソームプロファイリングにより, マウス胚性幹細胞

では5'UTR, すなわちタンパク質コード領域上流における翻訳開始が活発であることが示されている。面白いことに, この幹細胞の分化を誘導すると, 5'UTRにおける翻訳開始は抑制される²⁾。5'UTRにおける翻訳開始は, uORF⁴⁷⁾と上流インフレーム開始コドン⁴⁸⁾の2種類に分類される。

uORFは一般に, コード領域における翻訳を抑制するが, uORFの翻訳後, リボソームが解離しないで(上述の「開いた」状態で)mRNAにリンクされれば下流の開始コドンからの翻訳が可能である⁴⁷⁾。性質の異なるuORFを二つ組み合わせることで, eIF2のリン酸化に応じてコード領域における翻訳を制御することもできる⁴⁹⁾。がん原性の転写因子Mycも, 5'UTRにたくさんのCUG等の非AUG

コドンから始まる uORF があり, そのうちのいくつかにリボソームが結合すること²⁾, そのうち一つがウサギ網状赤血球抽出液のモデル系で Leu-tRNA による開始を受けること¹⁾が示されている。

上流開始コドンの場合, 下流にコードされたタンパク質に N 末端伸展領域をつけることにより, そのタンパク質の活性を制御することができる。伸展領域に小胞体やミトコンドリアの局在シグナルがある場合は, そのタンパク質の細胞内局在を変える。植物では, 上流非 AUG コドンによって局在シグナルが付与されることで, ミトコンドリアや葉緑体への局在が制御される例が報告されている⁵⁰⁾。

5'UTR における翻訳を翻訳開始の厳密性が低下した状態ととらえたとき, 5'UTR の翻訳が胚性幹細胞で高く, 分化誘導によって抑制されるという報告は大変興味深い²⁾。上述した真核生物の開始メカニズムを考えると, 変異によらず開始の厳密性を下げる方法は, 二つある。第一に, eIF1 の発現量を下げることで, 第二に, eIF5 の発現量を上げることである。eIF1 の発現量が下がると, eIF1 が「開いた」リボソーム複合体から解離しやすくなり, 複合体は「閉じた」状態に移行しやすくなって開始の厳密性は低下する^{35, 45, 46)}。eIF5 の発現量が上がると, eIF5 が MFC に依存せず「開いた」状態のリボソーム複合体に 2 コピー目の eIF5 として eIF2 β -NTT を介して結合する。その結果, 前開始複合体は「閉じた」状態へ移行しやすくなり, 開始の厳密性が低下する^{41, 51, 52)}。

細胞増殖に代表される未分化な状態は, 一般にがん細胞の発生において重要である。翻訳開始因子のコピー数が変化することでがんが誘導される例はいくつか報告されているが⁵³⁻⁵⁵⁾, eIF1, eIF5 についてはまだ報告がない。しかし, eIF5 類似タンパク質 (5MP : eIF5-mimic protein, ヒトでは 2 コピーあり 5MP1, 5MP2 と呼ばれる) については, 唾液腺粘表皮がん (MEC : mucoepidermoid carcinoma) を含むいくつかのがん細胞で発現が亢進していることと, 5MP2 (BZW1) をノックダウンした MEC 細胞の腫瘍活性が低下したことから, がんタンパク質であると提唱されている⁵⁶⁾。我々の研究室でも, 5MP1 (BZW2) が eIF2 α -S51A 変異を持つマウス胚性繊維芽細胞において, ATF4 というがんの生存に重要な転写因子の翻訳を促進すること⁵⁷⁾, またノックダウン実験により腫瘍形成を促進することを示唆するデータを得ている (未発表データ)。今後, eIF5 のように 5MP が翻訳開始の厳密性を制御するのか, 解明されることが期待される。

文 献

1) Starck, S.B., Jiang, V., Pavon-Eternod, M., Prasad, S., McCarthy, B., Pan, T., & Shastri, N. (2012) *Science*, **336**, 1719-

1723.
 2) Ingolia, N.T., Lareau, L.F., & Weissman, J.S. (2011) *Cell*, **147**, 789-802.
 3) Milón, P., Maracci, C., Filonava, L., Gualerzi, C.O., & Rodnina, M.V. (2012) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 609-615.
 4) de Smit, M.H. & van Duin, J. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 7668-7672.
 5) Marzi, S., Myasnikov, A.G., Serganov, A., Ehresmann, C., Romby, P., Yusupov, M., & Klaholz, B.P. (2007) *Cell*, **130**, 1019-1031.
 6) Julián, P., Milon, P., Agirrezabal, X., Lasso, G., Gil, D., Rodnina, M.V., & Valle, M. (2011) *PLoS Biol.*, **9**, e1001095.
 7) Allen, G.S., Zavialov, A., Gursky, R., Ehrenberg, M., & Frank, J. (2005) *Cell*, **121**, 703-712.
 8) Meinel, T., Sacerdot, C., Graffe, M., Blanquet, S., & Springer, M. (1999) *J. Mol. Biol.*, **290**, 825-837.
 9) Butler, J.S., Springer, M., & Grunberg-Manago, M. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 4022-4025.
 10) Rocha, E.P.C., Danchin, A., & Viari, A. (1999) *Nucleic Acids Res.*, **27**, 3567-3576.
 11) Kozak, M. (2005) *Gene*, **361**, 13-17.
 12) Vallanoweth, R.L. & Rabinowitz, J.C. (1992) *Mol. Microbiol.*, **6**, 1105-1114.
 13) Asano, K., Hama, C., Inoue, S., Moriwaki, H., & Mizobuchi, K. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 17924-17933.
 14) Nordstrom, K. & Wagner, E.G.H. (1994) *Trends Biochem. Sci.*, **19**, 294-300.
 15) Asano, K. & Mizobuchi, K. (1998) *EMBO J.*, **17**, 5201-5213.
 16) Athanasopoulos, V., Praszquier, J., & Pittard, A.J. (1999) *J. Bacteriol.*, **181**, 1811-1819.
 17) Praszquier, J. & Pittard, A.J. (2002) *J. Bacteriol.*, **184**, 5772-5780.
 18) Asano, K. & Mizobuchi, K. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 11815-11825.
 19) Asano, K., Kato, A., Moriwaki, H., Hama, C., Shiba, K., & Mizobuchi, K. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 3774-3781.
 20) Wilson, I. W., Praszquier, J., & Pittard, A.J. (1993) *J. Bacteriol.*, **175**, 6476-6483.
 21) Asano, K. & Mizobuchi, K. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 1269-1274.
 22) Asano, K., Moriwaki, H., & Mizobuchi, K. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 24549-24556.
 23) Mandal, M. & Breaker, R.R. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 451-463.
 24) Pestova, T.V., Lorsch, J.R., & Hellen, C.U.T. (2007) in *Translational Control in Biology and Medicine* (Mathews, M.B., Sonenberg, N., & Hershey, J.W.B. eds.), pp. 87-128, Cold Spring Harbor Lab Press, New York.
 25) Hinnebusch, A.G., Dever, T.E., & Asano, K. (2007) in *Translational Control in Biology and Medicine* (Mathews, M.B., Sonenberg, N., & Hershey, J.W.B. eds.), pp. 225-268, Cold Spring Harbor Lab Press, New York.
 26) Sonenberg, N. & Hinnebusch, A.G. (2009) *Cell*, **136**, 731-745.
 27) Asano, K. & Sachs, M.S. (2007) *Genes Dev.*, **21**, 1280-1287.
 28) Asano, K., Clayton, J., Shalev, A., & Hinnebusch, A.G. (2000) *Genes Dev.*, **14**, 2534-2546.
 29) Sokabe, M., Fraser, C.S., & Hershey, J.W. (2012) *Nucleic Acids Res.*, **40**, 905-913.
 30) Algire, M.A., Maag, D., & Lorsch, J.R. (2005) *Mol. Cell*, **20**, 251-262.
 31) Marintchev, A., Edmonds, K.A., Maritcheva, B., Hendrickson,

- E., Oberer, M., Suzuki, C., Herby, B., Sonenberg, N., & Wagner, G. (2009) *Cell*, **136**, 447-460.
- 32) Elfakess, R., Sinvani, H., Haimov, O., Svitkin, Y., Sonenberg, N., & Dikstein, R. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 7598-7609.
- 33) Passmore, L.A., Schmeing, T.M., Maag, D., Applefield, D.J., Acker, M.G., Algire, M.A., Lorsch, J.R., & Ramakrishnan, V. (2007) *Mol. Cell*, **26**, 41-50.
- 34) Maag, D., Fekete, C.A., Gryczynski, Z., & Lorsch, J.R. (2005) *Mol. Cell*, **17**, 265-275.
- 35) Cheung, Y.-N., Maag, D., Mitchell, S.F., Fekete, C.A., Algire, M.A., Takacs, J.E., Shirokikh, N., Pestova, T., Lorsch, J.R., & Hinnebusch, A. (2007) *Genes Dev.*, **21**, 1217-1230.
- 36) Reibarkh, M., Yamamoto, Y., Singh, C.R., Rio, F. d., Fahmy, A., Lee, B., Luna, R.E., Ii, M., Wagner, G., & Asano, K. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 1094-1103.
- 37) Fekete, C.A., Mitchell, S.F., Cherkasova, V.A., Applefield, D., Algire, M.A., Maag, D., Saini, A.K., Lorsch, J.R., & Hinnebusch, A.G. (2007) *EMBO J.*, **26**, 1602-1614.
- 38) Yu, Y., Marintchev, A., Kolupaeva, V.G., Unbehaun, A., Veryasova, T., Lai, S.-C., Hong, P., Wagner, G., Hellen, C.U. T., & Pestova, T.V. (2010) *Nucleic Acids Res.*, **37**, 5167-5182.
- 39) Saini, A.K., Nanda, J.S., Lorsch, J.R., & Hinnebusch, A.G. (2010) *Genes Dev.*, **24**, 97-110.
- 40) Singh, C.R., Watanabe, R., Chowdhury, D., Hiraishi, H., Murai, M.J., Yamamoto, Y., Miles, D., Ikeda, Y., Asano, M., & Asano, K. (2012) *Mol. Cell Biol.*, **32**, 3978-3989.
- 41) Luna, R.E., Arthanari, H., Hiraishi, H., Nanda, J., Martin-Marcos, P., Markus, M., Arabayov, B., Milbradt, A., Hyperts, S., Luna, L.E., Reibarkh, M., Miles, D., Farny, A., Seo, H.-C., Marintchev, A., Hinnebusch, A.G., Lorsch, J.R., Asano, K., & Wagner, G. (2012) *Cell Rep.*, **1**, 689-702.
- 42) Valásek, L., Mathew, A.A., Shin, B.S., Nielsen, K.H., Szamecz, B., & Hinnebusch, A.G. (2003) *Genes Dev.*, **17**, 786-799.
- 43) Huang, H., Yoon, H., Hannig, E.M., & Donahue, T.F. (1997) *Genes Dev.*, **11**, 2396-2413.
- 44) Pestova, T.V. & Kolupaeva, V.G. (2002) *Genes Dev.*, **16**, 2906-2922.
- 45) Ivanov, I.P., Loughran, G., Sachs, M.S., & Atkins, J.F. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 18056-18060.
- 46) Martin-Marcos, P., Cheung, Y.-N., & Hinnebusch, A.G. (2011) *Mol. Cell Biol.*, **31**, 4814-4831.
- 47) Jackson, R.J., Hellen, C.U.T., & Pestova, T.V. (2010) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 113-127.
- 48) Ivanov, I.P., Firth, A.E., Michel, A.M., Atkins, J.F., & Baranov, P.V. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 4220-4234.
- 49) 浅野 桂 (2006) 蛋白質 核酸 酵素, **51**, 389-398.
- 50) Wamboldt, Y., Mohammed, S., Elowsky, C., Wittgren, C., de Paula, W.B.M., & Mackenzie, S.A. (2009) *Plant Cell*, **21**, 157-167.
- 51) Nanda, J.S., Cheung, Y.-N., Takacs, J.E., Martin-Marcos, P., Saini, A.K., Hinnebusch, A.G., & Lorsch, J.R. (2009) *J. Mol. Biol.*, **394**, 268-285.
- 52) Loughran, G., Sachs, M.S., Atkins, J.F., & Ivanov, I.P. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **40**, 2998-2906.
- 53) Silvera, D., Formenti, S.C., & Schneider, R.J. (2010) *Nat. Rev. Cancer*, **10**, 254-266.
- 54) Asano, K., Merrick, W.C., & Hershey, J.W.B. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 23477-23480.
- 55) 浅野 桂 (2011) 医学のあゆみ, **238**, 469-475.
- 56) Li, S., Chai, Z., Li, Y., Liu, D., Bai, Z., Li, Y., Li, Y., & Situ, Z. (2009) *Cancer Lett.*, **284**, 86-94.
- 57) Singh, C.R., Watanabe, R., Zhou, D., Jennings, M.D., Fukao, A., Lee, B.-J., Ikeda, Y., Chiorini, J.A., Fujiwara, T., Pavitt, G. D., Wek, R.C., & Asano, K. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 8314-8328.
-