

発表論文:

Usuki F, Yamashita A, Shiraishi T, Shiga A, Onodera O, Higuchi I, Ohno S:

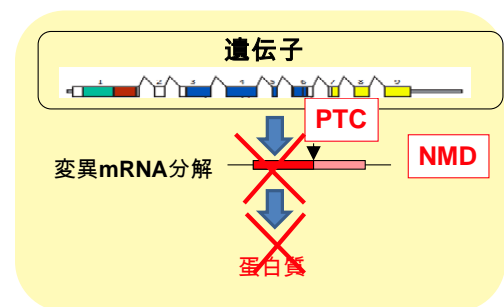
Inhibition of SMG-8, a subunit of SMG-1 kinase, ameliorates the mutant phenotype exacerbated by nonsense-mediated mRNA decay without cytotoxicity.

*Proc Natl Acad Sci*, published ahead of print August 27, 2013, doi:10.1073/pnas.1300654110

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23983263>

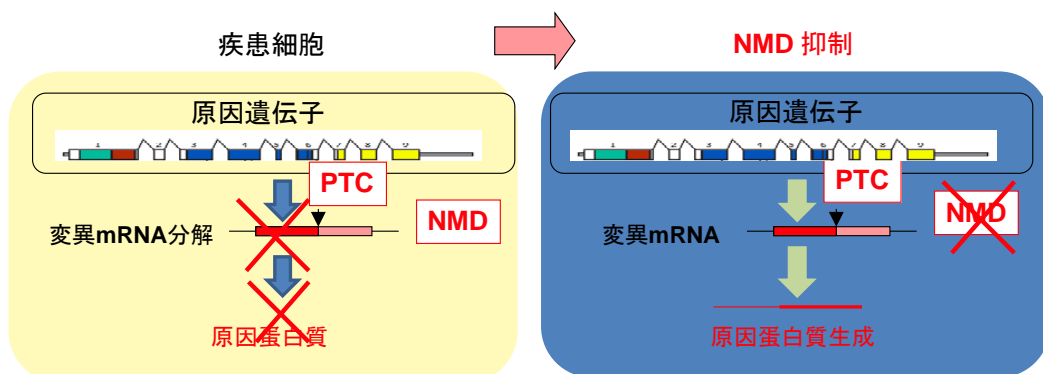
Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) は、タンパク質の合成を止めるしるし（終止コドン）がメッセンジャー RNA (mRNA) の読み枠の中で正常よりも早く出現した変異 mRNA を分解する、遺伝情報の品質管理を行っている機構です。この機構は、遺伝性疾患の変異 mRNA に作動するだけでなく、正常でも mRNA 生成プロセスで変異 mRNA が生じた場合、作動します。

私たちはこれまで、この機構の作動がメチル水銀毒性発現にも関与することを明らかにしました(Usuki et al., *J Biol Chem* 286:6641-9, 2011)。メチル水銀はセレンやセレン化合物と結合しやすく、メチル水銀曝露下では細胞内で相対的にセレンが不足します。セレンが不足すると、セレンを含むアミノ酸のしるしが終止コドンとして読まれてしまい、酸化ストレスを防御するセレンを含む抗酸化酵素群、例えば細胞内の活性酸素を除去するのに重要なグルタチオンペルオキシダーゼ mRNA に NMD が作動して、そのタンパク質が合成されなくなります。



PTC: mRNAの読み枠の中で正常よりも早く出現した終止コドン  
PTCが現れたmRNAはNMDにより分解され、蛋白質が合成されない。

今回の論文では、NMD 機構が病態を増悪させている疾患で、NMD を抑制して疾患細胞の原因蛋白質を増加させ、疾患の症状である表現型の改善を得ることのできる NMD 構成因子を明らかにしました。NMDを抑制するためにこの NMD 構成因子を減少させても、細胞障害はおこりにくく、治療標的になる可能性があります。NMD 機構がメチル水銀毒性などの細胞ストレスでどのように変動するのか、その変動が疾患の病態にどのように影響するのか、さらに検討を続けています。



PTC: mRNAの読み枠の中で正常よりも早く出現した終止コドン