

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	五十嵐 真奈
主 論 文 題 名				
Proposing a new RNA quadruplex structure: j-motif, with possible links to neural development (新規RNA四重鎖構造jモチーフの構造予測 –神経分化制御との関連–)				
(内容の要旨)				
<p>神経特異的に発現するRNA結合タンパク質Huは標的のp21 mRNA に結合し、翻訳後調節により神経幹細胞において細胞分裂を停止し、神経分化を促進することが知られている。私の研究はHuと同一の標的mRNAに結合するRNA結合タンパク質hnRNP KのmRNAに対する結合の構造認識機構を<i>in silico</i> の手法を用いて解明することを目的としている。hnRNP KとHuはそれぞれp21 mRNA 3'非翻訳領域の異なる領域に結合し、Huは翻訳を促進し、逆にhnRNP Kは抑制することが示されている (Yano, M. et al., <i>J. Biol. Chem.</i>, 2005)。これら2つのRNA結合タンパク質の機能的バランスによって神経分化のタイミングが制御されている事が同論文により明らかになった。しかし、hnRNP Kがp21 mRNAに結合する際に、配列を認識して結合しているのか、構造を認識して結合しているのかは不明であった。そこで、本研究では翻訳制御因子であるhnRNP Kとその標的であるp21 mRNAの結合部位の認識機構を解析し、さらにデータベースの情報から標的予測による下流因子の<i>in silico</i>スクリーニングを行った。この機構を明らかにすることによって、神経分化機構の解明を進めるのが目標である。</p> <p>まず、p21 mRNAの二次構造を全長で探索可能な二次構造解析ソフトGenoPoemics spectrumを用いて解析した。その結果3箇所 hnRNP Kとの結合部位全てが二次構造、つまりstem-loop構造をとる可能性が極めて低い部位に属していることがわかった。この結果からstem-loop構造ではない、新たな構造を持つことが示唆された。そこで、各結合部位の配列パターンを精査したところ、3箇所全てに特徴のある配列、最初にUUU、続けて数塩基離れてCCCが3回繰り返されるという特徴を有していることがわかった。これはCCCを4回繰り返す構造として知られているi-motifに似た構造を持つと予想され、j-motifと命名した。i-motifは特徴的な立体構造をとることが知られているが、化学構造計算によりj-motifも同様の構造をとることが裏付けられた。最後に、神経分化制御に関連するmRNAの中で、p21 mRNA以外にj-motifを持つmRNAが存在するか正規表現を用いた独自の探索プログラムを用いて<i>in silico</i>スクリーニングを行った。その結果、BDNF等16個の神経分化制御に関わる因子が抽出された。これは、j-motifが神経分化制御に重要な役割を持つ事を示唆していると考えられる。</p>				