

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		RNA 結合タンパク質 HuD が仲介する mRNA 分解と翻訳との共役解析			
研究テーマ (欧文) AZ		The conjugated system of mRNA degradation and translation mediated by RNA binding protein HuD			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	フジワラ	トシノブ	研究期間 B	2015 ~ 2017 年
	漢字 CB	藤原	俊伸	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	FUJIWARA	TOSHINOBU	研究機関名	近畿大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		近畿大学薬学部医療薬学科 教授			
概要 EA					
<p>ZFP36L1(BRF1)は mRNA の 3'UTR に存在する ARE に結合して mRNA の不安定化に寄与する。一方、RNA 結合タンパク質 HuD は ARE を有する mRNA に結合し、その安定化に寄与し、翻訳を正に制御する。本研究では、ZFP36L1 が mRNA を不安定化させる機能に加えて、翻訳機構に機能を及ぼすかどうかを独自の in vitro 翻訳系で解析を行った。その結果、ZFP36L1 は miRNA による翻訳抑制機構とは異なる機構で翻訳抑制を行うことを示唆する結果を得た。この結果は、遺伝子発現制御に脱アデニル化複合体である CCR4-NOT 複合体を用いる2つの機構が、異なる素過程で翻訳抑制を行うという点で非常に興味深い。また、miRNA による翻訳抑制が HuD の介在によりキャンセルされることから、今後 HuD と ZFP36L1 との関係性を in vitro 系で詳細に解析したい。</p> <p>ZFP36L1 はシグナル伝達因子 Akt1 によりリン酸化されその機能を失う。一方我々は HuD は活性型 Akt1 と結合し、翻訳を促進させているという報告を行っている。そこで現在我々は翻訳開始複合体対中における RNA 結合タンパク質をシグナルの受け手とした制御モデルを提唱している。これらの結果をふまえ、さらに解析を進める予定である。</p>					
キーワード FA	mRNP (mRNA-タンパク質複合体)	翻訳制御	mRNA 分解	RNA 結合タンパク質	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献(この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。)									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

In mammals posttranscriptional gene expression is spatiotemporally fine-tuned by cis-regulatory elements in mRNA sequences recognized by trans-acting factors (e.g. RNA binding proteins). The AU-rich element (ARE) is one such well analyzed cis-regulatory element that induces mRNA destabilization. Tristetraprolin (TTP) and ZFP36L1 (also known as Butyrate response factor 1 (BRF1)) are ARE-binding proteins (ARE-BPs) and destabilize their target mRNAs through the recruitment of the CCR4/NOT deadenylation complex. However, the coupling mechanism between translation and mRNA degradation is not well understood.

To address this question, we constructed an *in vitro* translation system derived from mammalian cell lines that enabled monitoring of both the translation activity and mRNA stability effects due to deadenylation by ARE-BPs. In this study, we assessed the effect of ZFP36L1 on 'pure' translation by using direct biochemical assays. We show that ZFP36L1 represses translation initiation and demonstrate that this effect is independent of deadenylation mediated by AU-Rich elements. Strikingly, ZFP36L1-mediated translation repression requires the interaction between ZFP36L1 and CNOT1. Moreover, the eIF4F complex remains bound to the mRNA even in the presence of ZFP36L1. This means that ZFP36L1 represses translation initiation via a mechanism distinct from miRISC.