

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	乃村俊史
研究機関名	国立大学法人筑波大学
所属部署名	医学医療系皮膚科
役職名	教授
研究課題名	Last exon PTC による mRNA/タンパク質発現調節機構の解明
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

本研究では、最終エクソンに存在する早期終止コドンがどのように変異 mRNA/タンパク質の発現制御に関わるかを解明することを目指す。一般的に、最終エクソンに存在する早期終止コドンは変異 mRNA/タンパク質を分解されていないと信じられているが、我々は特に、変異により延長した 3' UTR が変異 mRNA/タンパク質の発現を制御しているとの仮説を立て、それを検証することにした。そのために、まずは最終エクソンに早期終止コドンを作ることが報告されている遺伝子変異をリストアップし、それらで認められる 3' UTR (非翻訳領域) を *EGFP* の後ろにクローニングし、*EGFP* の発現が低下するような 3' UTR を同定することを第一の目標としている。本年度は、このクローニングを行った。このうち、*FLG* 変異により延長した 3' UTR が *EGFP* の発現を低下させることを見出したため、このメカニズムについて解析を行った。その結果、変異 3' UTR の長さではなく特定の塩基配列に依存的に mRNA 分解が起こっていることを見出し、この塩基配列を大まかに特定することに成功した。さらに、この分解には通常の nonsense-mediated mRNA decay にも重要な働きをする UPF1 が関与していることを見出した。このように、最終エクソンに存在する早期終止コドンが変異 mRNA/タンパク質を分解する実例を同定することができたので、今後はスクリーニングをさらに進めて分解のさらなるメカニズム解析を行いたいと考えている。