

論文の内容の要旨

論文題目

二本鎖RNA結合タンパク質TRBPの抗ウイルス反応における
機能解析

(Functional analysis of a double-stranded RNA binding protein, TRBP,
in an antiviral response)

氏名 高橋 朋子

TAR RNA-binding protein (TRBP)は、small interfering RNA (siRNA) による RNA interference (RNAi)に関わる分子であるが、それだけでなく Protein kinase R (PKR)の活性化に伴うインターフェロン応答機構にも関与している。RNAi もインターフェロン応答も抗ウイルス反応であり、これらは相互に制御を受けると推定されるが、その詳細は不明である。本研究では、これら2つの経路に共通に関わる TRBP の作用機序を明らかにすることで、両者のクロストークの機構を解明することを目指している。

TRBP は二本鎖 RNA 結合ドメインとタンパク質相互作用ドメインをもつ。本研究ではまず二本鎖 RNA 結合ドメインを介した siRNA との結合様式を解析した。よく似たドメイン構造をもつ Protein activator of PKR (PACT)と比較解析した結果、TRBP は PACT に比べ高い siRNA 結合能を持ち、モノマーで結合するが、PACT の siRNA 結合能は TRBP に比べ低く、ダイマーでのみ結合することが明らかとなった。さらに、siRNA の一部を系統的に DNA に置換した siRNA との結合実験の結果、TRBP の結合には少なくとも2ヶ所の RNA 領域が必要であることがわかった。一方、タンパク質相互作用ドメインは、インターフェロン応答の過程でプロセシングされることを見出した。TRBP は PACT とヘテロダイマーを形成するが、プロセシングを受けた TRBP は PACT と相互作用しない。

一方で、TRBP は PKR の活性を抑制するのに対し、PACT は促進するという反対の作用を持つことから、TRBP はプロセッシングによって間接的に PKR の活性を制御していると考えられ、TRBP は自身の構造変換によって異なる機能を発揮する可能性が示唆された。