

令和元年6月12日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K05569

研究課題名(和文) 選択的スプライシング制御因子RBM10に由来する多様な疾病の一元的細胞病態の解明

研究課題名(英文) Unified elucidation of cell pathology of various diseases stemming from alternative splicing regulator RBM10

研究代表者

井上 晃 (Inoue, Akira)

大阪市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：50109857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究が1996年に発見したRBM10はその変異により胎生期には形成異常や成人では多様なガンを発生させる。本研究ではこれら疾病へのRBM10異常の一元的作用機序の解明を目指した。まずRBM10制御下の遺伝子同定を試みた。結果は残念ながら明確ではなかった。しかし細胞内RBM10が過・不足の時はいずれも細胞分裂が異常となる事を見出し、現在その論文を作成中である。そしてRBM10はその細胞内活動度(量的不均衡)を調節する自己制御機構を備えている事を見出し、その機序に関する論文をbioRxivに掲載した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RBM10は、遺伝子からの転写体に働いて遺伝子産物に多様性を与える選択的スプライシングを制御する (Inoueら, 2014年)。本研究において、RBM10の変異が原因となって疾病を引起すRBM10制御下の遺伝子群の同定は失敗したが、RBM10には細胞内のその活動度を制御する機構が必須であること、実際、その機構がRBM10分子内に自己調節機構として備わっていることを見出した。この成果はRBM10に起因する疾病の研究に今後、有意義な知見となるであろう。

研究成果の概要(英文)：In 1996, I discovered RBM10, whose mutations have been shown to produce a variety of dysplasia in prenatal period and cancers in adults. In this project, we aimed to elucidate unified action mechanism of aberrant RBM10 in these diseases. Identification of the genes that are under the control of RBM10 was first done, but the results were not clear. However, we found that the cell division does not occur properly in the absence as well as in the excessive presence of RBM10, an article of which is now being prepared, and that normal RBM10 possesses a self-control mechanism to regulate its activity in preparation for its cellular quantitative disproportion. An article describing this has been cited in bioRxiv.

研究分野：分子生物学・細胞生物学

キーワード：RBM10/S1-1 splicing regulator RBM10遺伝子変異と疾病 細胞分裂機構とRBM10 活動度の自己調節機構 C2H2 Zn finger S1-1 nuclear body

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究者が1996年に発見したRBM10は、(突然)変異が入ると胎生期の形成異常や成人の多様なガンを発症させる。

### 2. 研究の目的

本研究ではこれら疾病へのRBM10異常の一元的作用機序の解明を目指した。

### 3. 研究の方法

RBM10のノックアウトと過剰発現下の細胞から調整した試料を用い、RNA-Seq解析によるRBM10の制御下にある遺伝子の同定を試みた。

### 4. 研究成果

遺伝子同定の結果は残念ながら明確ではなかった。しかしRBM10は過・不足で共に細胞分裂が異常になる事を見出し、現在その論文を作成中。そして正常なRBM10にはその細胞内活動度(量的不均衡)を調節する自己制御機構が備わっている事を見出し(下の\*参)、その機序に関する論文をbioRxivに掲載した。

RBM10分子内に備わったこの自己調節機構は、今後のRBM10が原因となる疾病研究に意義ある知見をもたらすであろう。

(\*)細胞の転写が低下すると、RBM10分子は細胞核内のS1-1 nuclear body(NB)と呼ぶ構造体に自己隔離する。一方、転写上昇時にはスプライシング制御にあずかるべくRBM10分子はNBから核質に移行する。この際、転写低下(細胞核内の転写体減少)を感知しRBM10をNBに局在化させるのはRBM10分子内のC2H2 ZnFであり、加えてこのC2H2 ZnFはRBM10の選択的スプライシング活性に必須な領域として機能するドメインである事がわかった。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

1. Targeting of RBM10 to S1-1 Nuclear Bodies: Targeting Sequences and its Biological Significance. (2019). L.-Y. Wang, S.-J. Xiao, H. Kunimoto, K. Tokunaga, H. Kojima, M. Kimura, T. Yamamoto, N. Yamamoto, Z. Hong, K. Nishio, H. Yamane, T. Tani, K. Nakajima, H. Iguchi, and A. Inoue.

bioRxiv 516831; doi: <https://doi.org/10.1101/516831>

査読ナシ

[学会発表](計 3 件)

1. Self-regulatory mechanism of RBM10 activity: S1-1 NB-targeting

井上 晃, 國本 浩之, 王 凌宇, 肖 勝軍, 小島 裕正, 山本 隆博, 山本 直樹, 木村 政継, 徳永 和明, 谷 時雄, 中嶋 弘一, 井口 広義.

2017 分子生物学会(ConBio 学会)神戸

2. Suppression of ectopic assembly of centrioles by nuclear RBM10

Hiroyuki Kunimoto, Hong Zhao, Akira Inoue, Koichi Nakajima

2017 Consortium of Biological Sciences, 神戸ポートアイランド

3. RBM10 過剰発現による増殖抑制機序の解析

國本浩之, 趙 虹, 井上 晃, 中嶋弘一

2016 第 39 回 日本分子生物学会年会年 パシフィコ横浜

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 中嶋 弘一

ローマ字氏名: NAKAJIMA, Koichi

所属研究機関名: 大阪市立大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 00227787

研究分担者氏名: 山本 直樹

ローマ字氏名: YAMAMOTO, Naoki

所属研究機関名: 東京都立多摩総合医療センター(臨床研究・教育研修センター(臨床研究部))

部局名: 精神神経科

職名: 部長

研究者番号(8桁): 70312296

研究分担者氏名: 國本 浩之

ローマ字氏名: KUNIMOTO, Hiroyuki

所属研究機関名: 大阪市立大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 80372853

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。