

令和元年6月17日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08590

研究課題名(和文) RNA-RNA結合蛋白質の新規ネットワークを介した疾患発症及び生体制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanisms through RNA-RNA binding protein network in physiological regulation and disease onset

研究代表者

坂本 修士 (Sakamoto, Shuji)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授

研究者番号：80397546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：1.肝細胞がんの「がん」部におけるNF90-NF45の発現増加は、NF90-NF45によるmiRNA生合成抑制からのフィードバック制御が関与することを見出した。2.NF90-NF45の過剰発現による筋萎縮が、筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>取り込み抑制による「小胞体ストレス」に起因する可能性を見出した。3.2型糖尿病患者において膵β細胞の減少が確認されている。本研究より内在性NF90-NF45は膵β細胞の生存に寄与し、糖尿病モデルマウスの膵島においてはNF90-NF45の発現低下が確認されている。これらの知見より、2型糖尿病の発症にNF90-NF45の発現低下が影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝臓や骨格筋において内在性NF90-NF45の発現は極めて低い。一方、これらの臓器でその発現が亢進すると「がん」や「筋萎縮」等の病態を発症する。現実には、肺、卵巣、肝臓等由来の「がん」の臨床検体でこれらの因子の発現増加が確認されている。NF90-NF45の発現亢進が引き起こす疾患の治療では、その発現を抑制するsiRNAやそのRNA結合能を阻害するデコイ核酸の開発が有効と考える。一方、本研究では、内在性NF90-NF45が高い膵β細胞でその発現が低下すると糖尿病を誘発する可能性が示唆された。この場合はNF90-NF45を発現亢進するウイルスベクター等の開発が当該疾患の治療法開発に有効と考える。

研究成果の概要(英文)：1.The elevation of NF90-NF45 is caused by feedback regulation of microRNA-biogenesis which is suppressed by NF90-NF45 in Hepatocellular Carcinoma. 2.Mice overexpressing of NF90-NF45 exhibit skeletal muscle atrophy. In this study, we found that the myopathy is correlated with the blockade of Ca<sup>2+</sup> incorporation into endoplasmic reticulum (ER) which is due to the rise in sarcolipin, inhibitor of Ca<sup>2+</sup> incorporation, in skeletal muscle of NF90-NF45 dbTg mice.

3.It is known that the amount of pancreatic beta cells is diminished in pancreas of type II diabetes patients. In this study, we showed that NF90-NF45 positively functions in the survival of beta cells. Furthermore, we observed that the expression of NF90-NF45 is decreased in the islets of diabetic model mice. Collectively, these findings imply that the reduction in NF90-NF45 expression in the islets may induce the onset of type II diabetes.

研究分野：分子生物学

キーワード：がん 筋萎縮 糖尿病 RNA結合タンパク質 microRNA

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 2004年にヒトゲノム解析が終了し、ヒトの遺伝子の数が約2万2千個であることが分かった。一方で、ヒトのゲノム全体で遺伝子が占める割合は約2%にすぎず、残りの部分は「ジャンク」と称されることもあった。しかし、その後の網羅的トランスクリプトーム解析により、ゲノム全体の約70%からRNAが転写されていることが明らかとなった。このことは、ヒトにおいてタンパク質に翻訳されないRNA(非翻訳RNA)が多種類存在することを示唆している。従って、現在の生命科学において、生体に多種類存在する「非翻訳RNA」の機能を解明することは、重要な課題となっている。

(2) 非翻訳RNAの中でも21~24塩基の小分子RNAである「マイクロRNA(miRNA)」は、相補的、一部相補的なメッセンジャーRNA(mRNA)に結合し、その翻訳を抑制する。miRNAはこの機能を通じて細胞の増殖・分化・アポトーシスに関与することが知られており、生体制御や「がん」等の疾患発症に影響を及ぼすことが知られている。

(3) 我々はこれまでに二本鎖RNA結合タンパク質であるNuclear Factor 90(NF90)とその結合パートナーであるNF45の複合体(NF90-NF45)がmiRNAの生合成を負に制御することを見出している(Sakamoto *et al.* MCB 2015)。従って、NF90-NF45はmiRNAの翻訳抑制能を介して様々な高次生命現象に影響を及ぼすことが想定される。これまでに、様々な組織由来の「がん」において多くのmiRNAの産生低下が確認されている。さらに、「がん」で発現低下しているmiRNAの標的は多くが「がん遺伝子」であることが見出されている。加えて、様々な組織由来のがん部でNF90-NF45の発現増加が確認されている。これらの知見より、がん部で発現上昇したNF90-NF45がmiRNAの産生を負に制御することで、がん遺伝子の発現が増加し、細胞腫瘍化が促進することが考えられた。実際に我々は、肝細胞がんのがん部でNF90-NF45の発現が上昇し、miRNAのひとつであるmiR-7の生合成を負に制御することを見出した。その結果、miR-7の標的である上皮成長因子受容体(EGFR)の発現が増加し、細胞腫瘍化が促進することを明らかにした(Higuchi, Sakamoto *et al.* JBC 2016)。

(4) NF90-NF45の発現増加によるmiRNAの機能を介した細胞腫瘍化の亢進を生体内で検証するために、我々はNF90-NF45を全身で発現増加させた遺伝子改変マウス(NF90-NF45 dbTg mice)を作製し、当該マウスにおける細胞腫瘍化の発症の有無を検証した。しかしながら、現時点で、細胞腫瘍化の自然発生率の上昇は確認されていない。一方で、NF90-NF45 dbTg miceは体が小さく、X線CT解析や組織学的解析により、骨格筋の萎縮が確認された(Todaka, Sakamoto *et al.* MCB 2015)。通常、成体の成熟した骨格筋細胞の核は辺縁に局在する。ところが、NF90-NF45 dbTg miceの骨格筋細胞の核は中心に局在する。この表現型はヒトの筋萎縮疾患である「中心核病」の病態と類似している。我々はこれまでにNF90-NF45 dbTg miceの骨格筋における中心核化は、発現増加したNF90-NF45が筋分化miRNAのひとつであるmiR-133の生合成を負に制御することで、miR-133の標的であるDynamin 2の発現が上昇し生じることを見出した(Todaka, Sakamoto *et al.* MCB 2015)。

(5) 上記(3)、(4)にあるように、NF90-NF45の発現上昇は「がん」や「筋疾患」を引き起こすことがわかってきた。一方で、健常マウスの成体における主要組織を用いてNF90-NF45の発現プロファイリングをタンパク質レベルで実施したところ、脳、眼、胸腺、肺、膵臓、精巣等において、NF90-NF45の高い発現が確認された。特に膵臓においては、膵ランゲルハンス島(膵ラ島)でNF90-NF45の発現が増加していることがわかった。

### 2. 研究の目的

(1) 研究当初の背景(3)にあるように、様々な組織由来のがん部でNF90-NF45の発現上昇が確認され、発現増加したNF90-NF45がmiRNAの機能を介し細胞腫瘍化を促進することが分かってきた。一方で、がん部におけるNF90-NF45の発現増加の分子機構は不明なままである。そこで本項目では、当該分子機構の解明を試みる。

(2) 研究当初の背景(4)にあるように、NF90-NF45 dbTg miceの骨格筋は萎縮が確認されている。しかしながら、この筋萎縮のメカニズムに関しては未だ不明である。本項目では、NF90-NF45 dbTg miceの筋萎縮の分子機構の解明に取り組む。

(3) 研究当初の背景(5)にあるように、膵臓の膵ラ島においてNF90-NF45の高い発現が確認されている。生体において、膵ラ島は血糖値を低下させるインスリンを産生できる唯一の臓器であり、生体の糖代謝において極めて重要な組織である。そこで本項目では膵ラ島におけるNF90-NF45の機能を解明することで、糖代謝における内在性NF90-NF45が果たす役割を明らかにすることを目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 研究当初の背景(3)にあるように、我々はこれまでに肝細胞がん細胞株においてNF90-NF45がmiR-7の生合成を負に制御することを明らかにした。この解析に際し我々は、miR-7を高発現させるとNF90の発現がタンパク質レベルで低下することを見出した。加えて、肝細胞がん細胞株においてNF90-NF45により負に制御されるmiRNAとして我々が見出しているmiR-629-3pの標

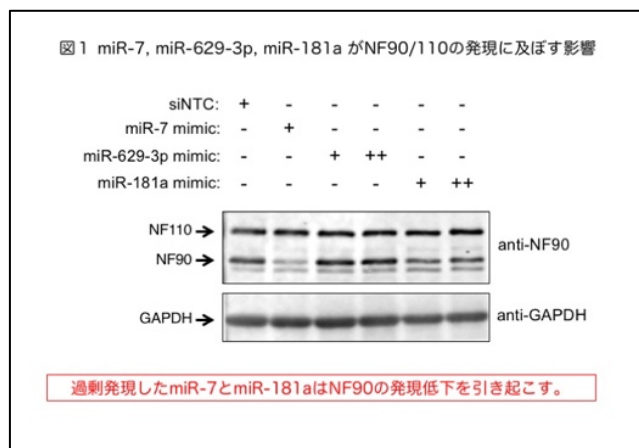
候補のひとつが NF90 のスプライシングバリエーションである NF110 であることを見出した。さらに、NF90 mRNA を標的とする miRNA を Target Scan で探索したところ miR-181a が確認された。そこで、これらの知見をもとに miR-629-3p 及び miR-181a が NF90 及び NF110 の発現に影響を及ぼすか、否かを検証するために、肝細胞がん細胞株に上記 miRNA のオリゴヌクレオチドを遺伝子導入することで解析した。miR-7 に関しては、NF90 mRNA の miR-7 予測結合部位を含むレポーター遺伝子や miR-7 のオリゴヌクレオチドを肝細胞がん細胞株に遺伝子導入し解析することで、miR-7 による NF90 mRNA の翻訳抑制能を確認する解析を進めた。

(2) NF90-NF45 dbTg mice の骨格筋萎縮の分子機構の解明に関しては、主に当該マウスの骨格筋において NF90 が相互作用する因子を探索することを足がかりに解析を進めた。

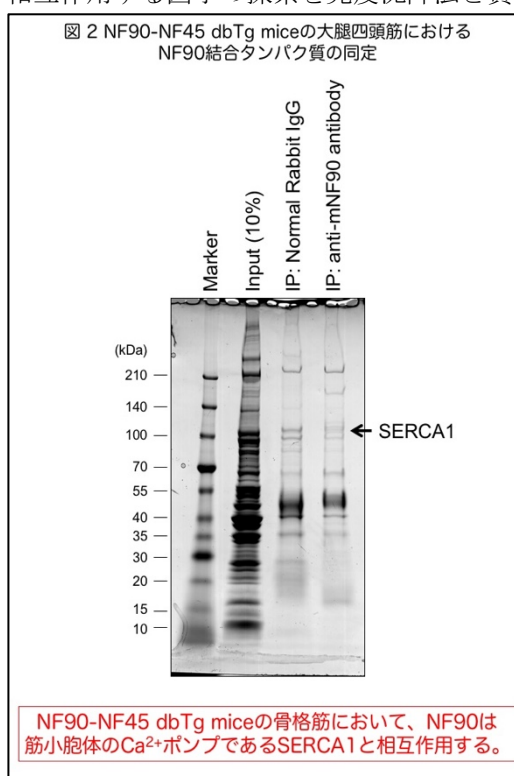
(3) 膵ラ島における NF90-NF45 の役割を解明するために、野生型マウスの膵臓の免疫染色や NF90-NF45 ノックダウン(KD)膵 beta 細胞株の動態解析を中心に行った。

#### 4. 研究成果

(1) 肝細胞がん細胞株 Huh7 に miR-7, miR-181 及び miR-629-3p を過剰発現させ、NF90 及び NF110 の発現レベルを解析した。予測通り、miR-7 及び miR-181 は NF90 の発現を抑制した(図 1)。一方で、miR-629-3p は NF110 の発現に影響を及ぼさなかった(図 1)。miR-7 に関しては、NF90 mRNA 上に存在する miR-7 予測結合配列を含むレポーター遺伝子を用いることで、miR-7 が当該予測結合配列に作用し、NF90 mRNA の翻訳を抑制する可能性を示唆することができた。また元来、内在性 NF90 の発現が低く miR-7 の発現が高い神経芽細胞種細胞株である SK-N-SH 細胞を用いて miR-7 の機能阻害実験を行なった結果、内在性 NF90 の発現促進が確認された。研究当初の背景(3)にあるように、NF90-NF45 は miR-7 の生合成を負に制御する。これらの知見より NF90 の発現は、NF90-NF45 による miR-7 の生合成抑制によりフィードバック制御を受けることが明らかとなった。



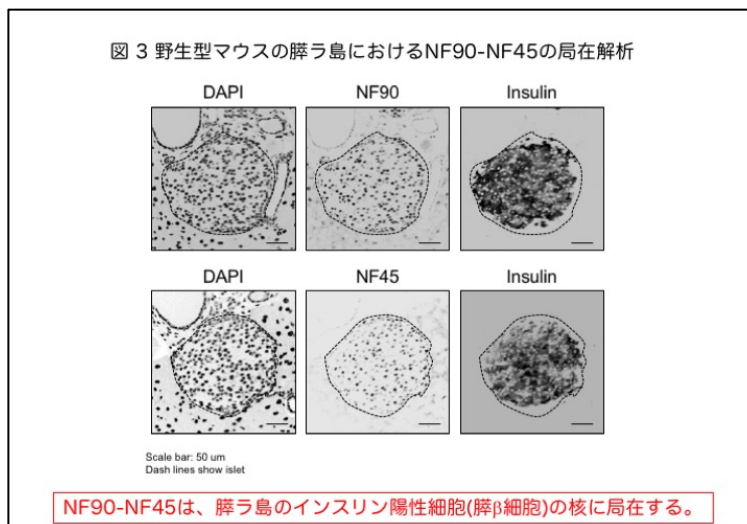
(2) NF90-NF45 dbTg mice の主たる表現型である骨格筋萎縮の分子メカニズムを明らかにすることを目的に、当該マウスの骨格筋において NF90 と相互作用する因子の探索を免疫沈降法と質量分析法を組み合わせた方法(IP-MS法)を用いて行なった。その結果、Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 1 (SERCA1)を見出すことができた(図 2)。SERCA1 は筋小胞体膜に局在し、小胞体内への Ca<sup>2+</sup>取り込みを促進するタンパク質である。加えて NF90-NF45 dbTg mice の骨格筋を用いた網羅的遺伝子発現解析により、NF90-NF45 dbTg mice においてサルコルピン(SLN)の発現が顕著に上昇していることも分かった。SLN は SERCA1 による筋小胞体への Ca<sup>2+</sup>取り込みを阻害するペプチドである。SLN は未成熟な筋組織において発現が高く、筋成熟に伴い発現が低下する。つまり、細胞質 Ca<sup>2+</sup>濃度の低下が筋成熟化を促進するものと想定される。一方で、NF90-NF45 dbTg mice の骨格筋は成体においても SLN が高く、細胞質 Ca<sup>2+</sup>濃度が高い状態が続き、慢性的な小胞体ストレス状態にあることが予測され、そのことが筋萎縮の要因となっているのではないかと想定された。



(3) 健全な膵臓や骨格筋において NF90-NF45 の発現はタンパク質レベルで極めて低い。一方で、当該臓器で NF90-NF45 の発現が上昇すると miRNA の機能等を介して「がん」や「筋疾患」の病態生理現象を引き起こす。対照的に、研究当初の背景

(5)にあるように健全なマウス膵臓の膵ラ島においては NF90-NF45 の発現が高い。しかしながら膵ラ島における NF90-NF45 の機能に関しては不明なままである。そこで本研究では、膵ラ島における NF90-NF45 の機能を解明することで、正常組織における内在性 NF90-NF45 の機能の一端を明らかにすることを旨とする。まず、野生型マウスの膵臓において NF90, NF45, インスリンに対

する抗体を用いて免疫染色を行なった。その結果、NF90-NF45は、膵ラ島のインスリン陽性細胞の核において高発現していることがわかった(図3)。つまりNF90-NF45は膵β細胞の核で高い発現を示すことが明らかとなった。次にNF90-NF45 KD 膵β細胞株の動態解析を行なった。その結果、コントロール細胞株と比較し、NF90-NF45 KD 細胞株の増殖は有意に低下することがわかった。さらにその分子機構の解明を目指し、NF90-NF45 KD 膵β細胞株を用いてマイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行なった。その結果、NF90-NF45のKDによりアポトーシス促進因子であるTp53inp1の発現が有意に増加することを突き止めた。これらの知見より、NF90-NF45はアポトーシス促進因子Tp53inp1の発現抑制等を介して膵β細胞の生存に寄与するのではないかと考えられた。近年、2型糖尿病患者の膵臓において膵β細胞の減少が確認されている。興味深いことに、高脂肪食による糖尿病モデルマウスや公共データベースに登録されている糖尿病モデルマウス(db/db)の膵ラ島ではNF90-NF45の発現が低下していることがわかった。従って、2型糖尿病患者の膵臓におけるβ細胞の減少とNF90-NF45の発現低下が関連する可能性は考えられる。今後、この点の検証を進める必要がある。そこで現在、膵β細胞特異的にNF90-NF45をノックアウトしたマウスを作成し、当該マウスの表現型の解析を進めている。



による網羅的遺伝子発現解析を行なった。その結果、NF90-NF45のKDによりアポトーシス促進因子であるTp53inp1の発現が有意に増加することを突き止めた。これらの知見より、NF90-NF45はアポトーシス促進因子Tp53inp1の発現抑制等を介して膵β細胞の生存に寄与するのではないかと考えられた。近年、2型糖尿病患者の膵臓において膵β細胞の減少が確認されている。興味深いことに、高脂肪食による糖尿病モデルマウスや公共データベースに登録されている糖尿病モデルマウス(db/db)の膵ラ島ではNF90-NF45の発現が低下していることがわかった。従って、2型糖尿病患者の膵臓におけるβ細胞の減少とNF90-NF45の発現低下が関連する可能性は考えられる。今後、この点の検証を進める必要がある。そこで現在、膵β細胞特異的にNF90-NF45をノックアウトしたマウスを作成し、当該マウスの表現型の解析を進めている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- ① Nakane T, Ido A, Higuchi T, Todaka H, Morisawa K, Nagamine T, Fukunaga K, **Sakamoto S**, Murao K, Sugiyama Y. Candidate plasticity gene 16 mediates suppression of insulin gene expression in rat insulinoma INS-1 cells under glucotoxic conditions. *BBRC* 512 (2) 189-195. 2019. 査読あり  
DOI: [10.1016/j.bbrc.2019.03.036](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.036)
- ② Uezato Y, Kameshita I, Morisawa K, **Sakamoto S**, Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Koike T, Sugiyama Y. A method for profiling the phosphorylation state of tyrosine protein kinases. *BBA - Proteins and Proteomics* J1867(1) 71-75. 2019. 査読あり  
DOI: [10.1016/j.bbapap.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2018.05.003)
- ③ Higuchi T, Morisawa K, Todaka H, Lai S, Chi E, Matsukawa K, Sugiyama Y, **Sakamoto S. (Corresponding author)** A negative feedback loop between nuclear factor 90 (NF90) and an anti-oncogenic microRNA, miR-7. *BBRC* 503(3) 1819-1824. 2018. 査読あり  
DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.07.119](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.119)
- ④ Barbier J, Chen X, Sanchez G, Cai M, Helmsmoortel M, Higuchi T, Giraud P, Contreras X, Yuan G, Feng Z, Nait-Saidi R, Deas O, Bluy L, Judde JG, Rouquier S, Ritchie W, **Sakamoto S**, Xie D, and Kiernan R. An NF90/NF110-Mediated Feedback Amplification Loop Regulates DICER Expression and Controls Ovarian Carcinoma Progression. *Cell Research*. 28(5) 556-571. 2018. 査読あり  
DOI: [10.1038/s41422-018-0016-8](https://doi.org/10.1038/s41422-018-0016-8)
- ⑤ Higuchi T, Todaka H, Sugiyama Y, Ono M, Tamaki N, Hatano E, Takezaki Y, Hanazaki K, Miwa T, Lai SC, Morisawa K, Tsuda M, Taniguchi T, **Sakamoto S. (Corresponding author)** Suppression of miR-7 biogenesis by NF90-NF45 controls cell proliferation in hepatocellular carcinoma. *The Journal of Biological Chemistry*. 291(40): 21074-21084. 2016. 査読あり
- ⑥ 戸高 寛、樋口 琢磨、坂本 修士 microRNA 生合成変動が引き起こす病態生理現象 比較生理生化学 33(4) 183-190 (2016) 査読あり

[学会発表] (計25件)

1. **坂本 修士**<sup>1</sup>, 森澤 啓子<sup>1</sup>, 樋口 琢磨<sup>1</sup>, Sylvia Lai<sup>1</sup>, 戸高 寛<sup>2</sup>, 池 恩燮<sup>1</sup>, 杉山 康憲<sup>3</sup>, 津田 雅之<sup>4</sup>. 二本鎖RNA結合タンパク質NF90-NF45の過剰発現が引き起こす筋萎縮メカニズムの解明 第41回日本分子生物学会(横浜)2018.
2. Sylvia Lai<sup>1</sup>, 樋口 琢磨<sup>1</sup>, 杉山 康憲<sup>3</sup>, 森澤 啓子<sup>1</sup>, 津田 雅之<sup>2</sup>, **坂本 修士**<sup>1</sup>. RNA



- 結合タンパク質複合体 NF45-NF90 は膵臓細胞のアポトーシスを抑制する **第 41 回 日本分子生物学会 (横浜) 2018.**
3. 樋口 琢磨<sup>1</sup>、戸高 寛<sup>2</sup>、森澤 啓子<sup>1</sup>、Sylvia Lai<sup>1</sup>、池 恩燮<sup>1</sup>、杉山 康憲<sup>3</sup>、坂本修士<sup>1</sup>. A negative feedback loop between Nuclear Factor 90 (NF90) and an anti-oncogenic miRNA, miR-7 **第 91 回 日本生化学会 (京都) 2018**
  4. Tatsuto Nakane<sup>1</sup>, Ayae Ido<sup>1</sup>, Takuma Higuchi<sup>2</sup>, Hiroshi Todaka<sup>3</sup>, Shuji Sakamoto<sup>2</sup>, Koji Murao<sup>4</sup>, Yasunori Sugiyama<sup>1</sup> <sup>1</sup>Dept. Appl. Biol. Sci., Fac. Agr., Kagawa Univ., <sup>2</sup>Lab. of Mol. Biol., Sci. Res. Cent., Kochi Med. Sch., Kochi Univ., <sup>3</sup>Dept. Cardiovascular Control, Kochi Med. Sch., Kochi Univ., <sup>4</sup>Div. Endocr. Metabol., Dept. Intern. Med., Fac. Med., Kagawa Univ. Suppression of insulin expression by CPG16-JDP2 pathway in pancreatic  $\beta$ -cell **第 91 回 日本生化学会 (京都) 2018.**
  5. 松川 和嗣<sup>1</sup>、本郷 新<sup>1</sup>、井上 陽香<sup>1</sup>、横山 輝智香<sup>2</sup>、森澤 啓子<sup>3</sup>、樋口 琢磨<sup>3</sup>、坂本修士<sup>3</sup>、及川 俊徳<sup>4</sup>、斎藤 光治<sup>2</sup>、赤木 悟史<sup>5</sup>、武田 久美子<sup>5</sup>、黄川田 隆洋<sup>6</sup>、市川 明彦<sup>7</sup>、枝重 圭祐<sup>1</sup> 哺乳動物細胞におけるフリーズドライ保存の可能性と課題 **Cryopreservation Conference 2018 (岡崎) 2018.**
  6. 本郷 新<sup>1</sup>、樋口 琢磨<sup>2</sup>、坂本修士<sup>2</sup>、赤木 悟史<sup>3</sup>、武田 久美子<sup>3</sup>、及川 俊徳<sup>4</sup>、枝重 圭祐<sup>1</sup>、松川 和嗣<sup>1</sup>. ウシ除核卵母細胞を用いた効率的な雄性発生胚の作出. **第 111 回 日本繁殖生物学会大会 (長野) 2018.**
  7. 藪本 美月、岩本 侑希子、樋口 琢磨、坂本修士、森澤 啓子、岩佐 茜、久保 里加、宅谷 はるこ、竹中 由布、竹村 泰雄、垣渕 和正、石田 豊、松川 和嗣. 夏期の柚子果皮給与が褐毛和種高知系の肥育に与える影響—オミクス解析による検討 **第 123 回 日本畜産学会 (長野) 2017.**
  8. 樋口 琢磨、三輪 武司、森澤 啓子、Sylvia Lai、坂本修士. 二本鎖 RNA 結合タンパク質によるケモカイン CXCL5 の発現制御を介した癌細胞の浸潤制御機構の解明 **第 58 回 日本生化学会 中国・四国支部例会 (香川) 2017.**
  9. 坂本修士、森澤 啓子、Sylvia Lai、樋口 琢磨、戸高 寛、池 恩秀、杉山 康憲、津田 雅之. 骨格筋において過剰発現した NF90-NF45 は赤筋化を誘導する **ConBio2017 (神戸 神戸ポートアイランド) 2017.**
  10. 樋口 琢磨、宗景 玄祐、矢生 健一、森澤 啓子、Sylvia Lai、松川 和嗣、津田 雅之、小野 正文、坂本修士. NASH モデルマウスの肝細胞において Nuclear Factor 90 の発現は増加する **ConBio2017 (神戸 神戸ポートアイランド) 2017.**
  11. Sylvia Lai、樋口 琢磨、津田 雅之、森澤 啓子、杉山 康憲、坂本修士. RNA 結合タンパク質を介した新たな膵 $\beta$ 細胞増殖機構の解明. **ConBio2017 (神戸 神戸ポートアイランド) 2017.**
  12. 藤井 修作、飯田 悟史、戸高 寛、樋口 琢磨、坂本修士、村尾 孝児、杉山 康憲. 膵臓 $\beta$ 細胞におけるコレステロール増加はインスリン発現を抑制する **ConBio2017 (神戸 神戸ポートアイランド) 2017.**
  13. 井戸 彩詠、樋口 琢磨、戸高 寛、坂本修士、村尾 孝児、杉山 康憲. 糖毒性状態の膵臓 $\beta$ 細胞において Dclk1 はインスリンの発現を抑制する. **ConBio2017 (神戸 神戸ポートアイランド) 2017.**
  14. 宮野 友里、本郷 新、田村 慎之介、樋口 琢磨、坂本修士、枝重 圭祐、松川 和嗣. 凍結乾燥によるマウス胚性繊維芽細胞の保存. **Cryopreservation Conference 2017 (福岡九州大学) 2017**
  15. 樋口 琢磨、戸高 寛、三輪 武司、森澤 啓子、Lai Sylvia Chin See、小野 正文、杉山 康憲、津田 雅之、坂本修士. 造腫瘍能における二本鎖 RNA 結合タンパク質複合体 NF90-NF45 の影響. **第 57 回 日本生化学会 中国・四国支部例会 (高知) 2016.**
  16. Lai Sylvia Chin See、樋口 琢磨、杉山 康憲、森澤 啓子、三輪 武司、戸高 寛、津田 雅之、坂本修士. 膵臓ランゲルハンス島における RNA 結合タンパク質が有する新たな細胞制御作用 **第 57 回 日本生化学会 中国・四国支部例会 (高知) 2016.**
  17. 井戸 彩詠、樋口 琢磨、戸高 寛、坂本修士、村尾 孝児、杉山 康憲. 2 型糖尿病の糖毒性に関わるリン酸化シグナル因子の同定と解析. **第 57 回 日本生化学会 中国・四国支部例会 (高知) 2016.**
  18. Hiroshi Todaka, Takuma Higuchi, Keiko Morisawa, Takeshi Miwa, Lai Sylvia Chin See, Masayuki Tsuda, Mikihiro Arikawa, Takahiko Sato, Shuji Sakamoto. Elucidation of the role of the double-stranded RNA binding protein NF90-NF45 complex in muscular regeneration. **RNA 2016 (Kyoto, Japan) 2016.**
  19. Yukiko Iwamoto, Akane Iwasa, Yu Takenaka, Mitsuharu Urabe, Yasuo Takemura, Shuji Sakamoto, Takuma Higuchi, Katsuji Morioka, Kazumasa Kakibuchi, Yutaka Ishida, Kazutsugu Matsukawa. Effects of feeding yuzu peel in Japanese Brown Cattle-Kochi under heat stress. **17<sup>th</sup> AAAP Animal Science Congress (九州産業大学、福岡) 2016.**
  20. Akane Iwasa, Yukiko Iwamoto, Yu Takenaka, Mitsuharu Urabe, Yasuo Takemura, Shuji Sakamoto, Takuma Higuchi, Katsuji Morioka, Kazumasa Kakibuchi, Yutaka Ishida, Kazutsugu Matsukawa. Metabolomics of liver and skeletal muscle in Japanese Brown Cattle-Kochi after feeding yuzu peel. **17<sup>th</sup> AAAP Animal Science Congress (九州産業大学、福岡) 2016.**

21. 樋口 琢磨, 森澤 啓子, Sylvia Lai, 三輪 武司, 池 恩秀, 戸高 寛, 杉山 康憲, 津田 雅之, **坂本 修士**. がん部における miRNA を介した NF90-NF45 の発現制御. 第 39 回 日本分子生物学会 (横浜) 2016.
22. 樋口 琢磨, 三輪 武司, 延本 篤也, 森澤 啓子, Sylvia Lai, 池 恩秀, 戸高 寛, 杉山 康憲, 津田 雅之, **坂本 修士**. 二本鎖 RNA 結合タンパク質 NF90-NF45 の発現増加は生体における造腫瘍能を上昇させる. 第 39 回 日本分子生物学会 (横浜) 2016.
23. 藤井 修作, 戸高 寛, 樋口 琢磨, **坂本 修士**, 村尾 考児, 杉山 康憲. 慢性的な高グルコースによるインスリン分泌細胞 INS-1 内のコレステロールの増加はインスリン発現の障害を誘導する 第 39 回 日本分子生物学会 (横浜) 2016.
24. Sylvia Lai, 樋口 琢磨, 津田 雅之, 森澤 啓子, 杉山 康憲, 三輪 武司, 戸高 寛, **坂本 修士**. 膵島β細胞において内在性 RNA 結合タンパク質 NF45 が有する新たな細胞制御作用 第 39 回 日本分子生物学会 (横浜) 2016.
25. 三輪 武司, 樋口 琢磨, **坂本 修士**. 二本鎖 RNA 結合タンパク質による肝細胞癌の遊走能促進機構の解明 第 109 回土佐生物学会大会 (高知) 2016. 12/17

〔図書〕

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

研究室ホームページ:

高知大学 総合研究センター 生命・機能物質部門 生体機能解析分野 分子生物学教室

URL: [http://www.kochi-ms.ac.jp/~ct\\_mrc/academic/Publication.html](http://www.kochi-ms.ac.jp/~ct_mrc/academic/Publication.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

該当なし

### (2) 研究協力者

研究協力者

氏名: 樋口 琢磨

ローマ字氏名: Higuchi, Takuma

高知大学・教育研究部医療学系 基礎医学部門・助教

氏名: 津田 雅之

ローマ字氏名: Tsuda, Masayuki

高知大学・教育研究部医療学系 基礎医学部門・准教授

氏名: Lai Sylvia Chin See

ローマ字氏名: Lai Sylvia Chin See

高知大学・総合人間自然科学科 医学専攻・大学院生

氏名: 戸高 寛

ローマ字氏名: Todaka, Hiroshi

高知大学・教育研究部医療学系 基礎医学部門・助教

※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。