

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07079

研究課題名(和文)細胞間相互作用を介した肝再生機構の解明と再生肝細胞の起源の同定

研究課題名(英文) Analysis of liver regeneration through cell-cell interaction and identification of origin of regenerated hepatocytes

研究代表者

鈴木 亨 (Suzuki, Toru)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：50334280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：mRNA安定性異常によって慢性的な肝障害を示すような遺伝子改変を施したマウス肝臓の肝実質には、一定期間経過後に非肝細胞が出現してくる。発現様式を調べると、その細胞は肝細胞の性質を有していることが分かり、肝機能回復に貢献していると考えられた。細胞外膜小胞の放出を抑制する化合物を投与すると、非肝細胞が肝細胞に転換する割合が減少し、肝障害からの回復も弱い傾向を示したため、細胞外膜小胞が非肝細胞から肝細胞への転換を促す可能性が示唆された。また、血漿中の細胞外膜小胞内には、特定のマイクロRNAが多く含まれていることが分かり、マイクロRNAを介した遺伝子発現制御が重要であることも示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞外膜小胞は、様々な疾患に対する治療・検査診断への応用が進んでいる。現在では組織再生に及ぼす効果から、加齢に伴う皮膚の症状改善や美容効果、化粧品開発などでも導入が始まっている。肝疾患の治療においては、移植に必要な臓器の不足や、移植のみでは十分でない症例が存在することや移植後の組織を安定的に維持する必要性など、まだ改善すべき問題を抱えている。本研究から得られた成果は、障害を受けた肝臓に対してエクソソームを用いて機能回復、および正常な肝臓の維持効果を促す手法の開発につながると思っている。今後、効果の鍵となるマイクロRNAの特定と、誘導される分子機構の詳細な理解が必要となる。

研究成果の概要(英文)：Non-hepatic cells appear in liver parenchyma after chronic liver damages that are caused by abnormal mRNA turnover. We found that the appearance of non-hepatic cells was relevant to recovery from liver damage. Gene expression analyses showed that the non-hepatic cells displayed gene expression pattern similar to hepatocytes, suggesting that a conversion of non-hepatic cell to hepatocyte is responsible for liver regeneration. When we treated mice suffering chronic liver damage with a chemical inhibitor against release of extracellular vesicles (EVs), both the conversion from non-hepatic cell to hepatocyte and liver recovery were less efficient. By performing microRNA (miRNA) sequence, we found that several miRNA species are specifically enriched in blood plasma EVs from mice with chronic liver damage. These data suggest that miRNA-mediated regulation of gene expression contributes to liver regeneration through hepatic cell conversion in response to chronic liver damage.

研究分野：分子生物学

キーワード：肝再生 細胞外膜小胞 マイクロRNA

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 肝臓移植は重篤な肝疾患患者の治療に大きく貢献している一方、提供臓器の不足・免疫抑制の継続的維持の困難さ・高額な費用など多くの問題を抱えている。ES 細胞、iPS 細胞、繊維芽細胞、間葉系幹細胞を肝細胞に変換させる手法は、肝疾患モデル動物に移植することで損傷機能を回復させる効果を生み出している。しかし、肝疾患への利用に向けて改善点は多く、肝臓再生の分子機構の解明も、肝臓移植に代替し得る手法の開発へと繋がる研究と考えられている。

(2) 肝臓の部分切除の例では、肝細胞の単なる増殖によって肝臓組織が再生される。しかし、損傷の程度が大きい場合や、ウイルス感染などで慢性的に損傷を受ける場合は、肝細胞が増殖できなくなるため、非肝細胞が肝細胞に変換して肝臓を再構築すると考えられている。その際、造血幹細胞や胆管上皮細胞が肝細胞に形質転換して再生する可能性が報告されている。障害を受けた肝細胞との相互作用が形質転換の誘導に繋がることが示唆されているが、肝細胞への形質転換の分子機構は不明であった。

(3) 体液中、あるいは培養細胞の培養液中に存在する細胞外膜小胞 (EV) は死細胞などに由来する残骸と考えられていたが、細胞間相互作用の仲介因子として、幹細胞分化や障害を受けた組織再生の制御に関与することが明らかになってきた。また、癌細胞が周辺環境に及ぼす効果の一部も EV が担うことを示す知見もある。EV 内にはタンパク質や mRNA・マイクロ RNA を含む各種 RNA が存在しており、細胞内容物の直接の授受という役割を持つため、細胞膜上の分子や分泌因子とは異なる形の細胞間相互作用として注目されている。EV は、様々な組織が障害を受けたときの再生に関与する可能性が示唆されていた。

2. 研究の目的

申請者は、mRNA 分解酵素である CCR4-NOT 複合体の機能を失わせると、細胞にアポトーシスやネクローシスを誘導することを報告してきた。同様に、複合体機能を肝臓特異的に抑制させたマウスにおいても、肝細胞死が誘導され、それに伴う肝機能障害と炎症反応を呈することを見出した。それらの異常が、その後の成長過程で回復していく様子を観察したため、慢性的な肝障害によって誘導される肝再生のマウスモデルになると考えた。本研究では、肝臓特異的 CCR4-NOT 複合体欠損マウスを利用して、非肝細胞を起源として誘導される肝再生の詳細な経過観察、EV を介した細胞間相互作用による肝再生が動物個体内で起きていることの実証、及び EV 内成分の解析を進め、新たに生み出される肝細胞の由来となる細胞を動物個体の実験から同定すること、及びその肝細胞が作り出される分子機構を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

(1) 慢性肝障害時に誘導される肝再生の経過観察

肝細胞とそれ以外を区別できる蛍光標識を発現するレポーターを用い、肝臓特異的に CCR4-NOT 複合体の機能を欠損させたマウスにおいて、肝炎などの肝障害発症時から症状改善までの期間において肝実質における肝細胞と非肝細胞の動向を観察する。各種肝障害のマーカーの発現や病理像と比較する。また、肝細胞の指標となる因子の発現も調べる。CCR4-NOT 複合体の機能欠損で生じる肝障害からの回復は、肝臓形成の初期に欠損させるモデルで観察されているが、肝臓成熟後の成体マウスでどのような症状の変遷になるのか相違を明らかにする。さらに遺伝子改変マウスのほかに、肝障害モデルである 3,5-ジエトキシカルボニル-1,4-ジヒドロコリジンを含む餌の投与による肝障害誘導の系でも同様の解析を行う。

(2) 新生肝細胞の起源となる細胞同定の試み

肝臓から単離した細胞をフローサイトメトリーにかけて、肝細胞、非肝細胞を分取する。分取した細胞からタンパク質・RNA を調製し、質量分析・遺伝子発現解析を行い、両細胞の比較をする。

(3) 細胞外膜成分の調製と内部成分の解析

正常個体と遺伝子改変や化学物質処理によって肝障害を誘発させた個体の血清、または血漿から EV 画分を調製し、RNA シークエンスや質量分析を行って、内容物 (タンパク質、RNA) の相違を調べる。

(4) 肝再生における EV の関与の個体解析

慢性肝障害を示すマウスに対して、細胞外膜小胞 (EV) の放出を抑制する化合物を投与し、肝実質における非肝細胞の出現の変化、肝再生の程度に与える影響を調べる。

4. 研究成果

(1) 慢性肝障害を示す遺伝子改変マウスで見られる症状回復

CCR4-NOT 複合体を介した mRNA 分解機構を肝臓形成の初期から欠損させた遺伝子改変マウスでは、肝臓において、炎症、壊死、脂肪の異常蓄積など、さまざまな病態の発症が観察された。また血液検査を行ったところ、AST や ALT の値が高く、重度の肝機能障害を起こしていることがわかった。さらに、

CCR4-NOT 変異体マウスは、炎症に伴って胸腺、脾臓が肥大化しており、肝機能障害が原因となり体重の減少も観察された(以上の結果は文献 1 として報告)。しかし、このような症状が観察されるのは生後 8 週程度の個体までで、生後 12 週にもなると肝臓の組織像は正常に近いものを示すようになっていた。実際に、体重や血液検査の結果、細胞死の程度なども、野生型マウスと顕著な相違は検出されなくなっていた(図 1)。この結果は、肝臓の再生が誘導されたことによる回復を示唆していると考えた。

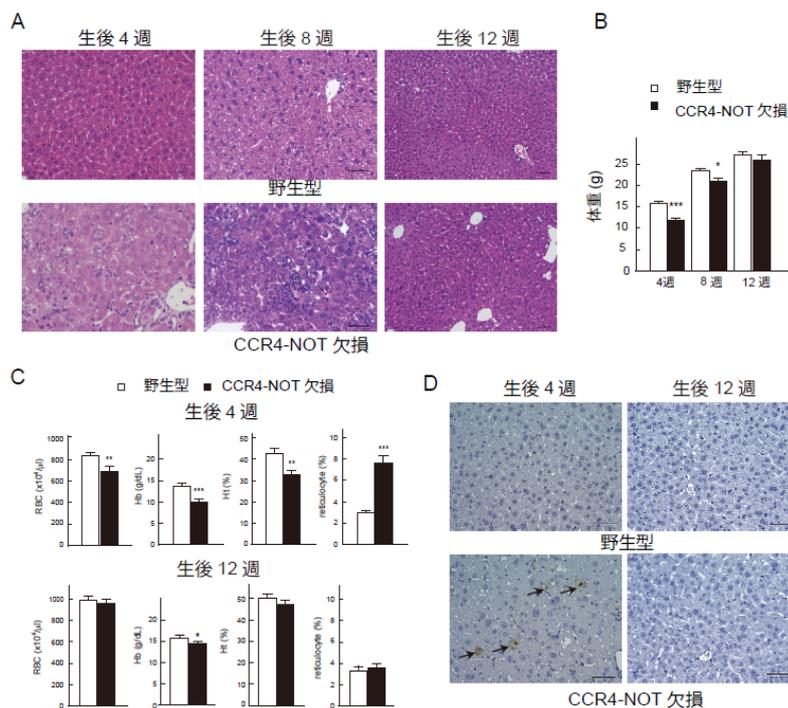


図 1 CCR4-NOT 複合体の機能を欠損したマウスと野生型マウスにおける肝臓組織像 (A), 体重 (B), 血液検査 (C), アポトーシス細胞 (D) の経時変化 (一部文献 1 より改変)

(2) 肝再生における非肝細胞の関与の可能性の検討

重度の障害を持つ肝臓では、非肝細胞が肝細胞に転換して肝再生を促す機構の存在が示唆されている。その関与を検討するために、CCR4-NOT 複合体の機能を欠損させたマウスにおいて肝細胞と非肝細胞を異なる蛍光で標識して、生後の様々な週齢で細胞の挙動を調べた。その結果、肝臓の障害が顕著になり始める生後 4 週までは、肝実質は殆ど肝細胞で占められている一方、生後 8 週以降になると肝実質に非肝細胞の標識を持った細胞が出現し、以降徐々に増加していく様子が観察された(図 2 A)。また、出現した非肝細胞標識を持つ細胞の形態は肝細胞に類似しており、肝細胞で強く発現する転写因子 HNF4 α を発現していることを確認した(図 2 B)。さらに遺伝子改変によって大きく減少していた CCR4-NOT 複合体構成因子の mRNA は、生後 12 週で発現量にある程度の回復が見られた(図 2 C)。以上の結果から、肝臓に重度の障害が見られる生後 8 週前後で、非肝細胞が肝細胞へと転換する分子機構が作動し始め、その機構が徐々に拡大していくことで、生後 12 週以降では正常な機能を持つ肝臓まで回復する現象が起きていることが考えられた。

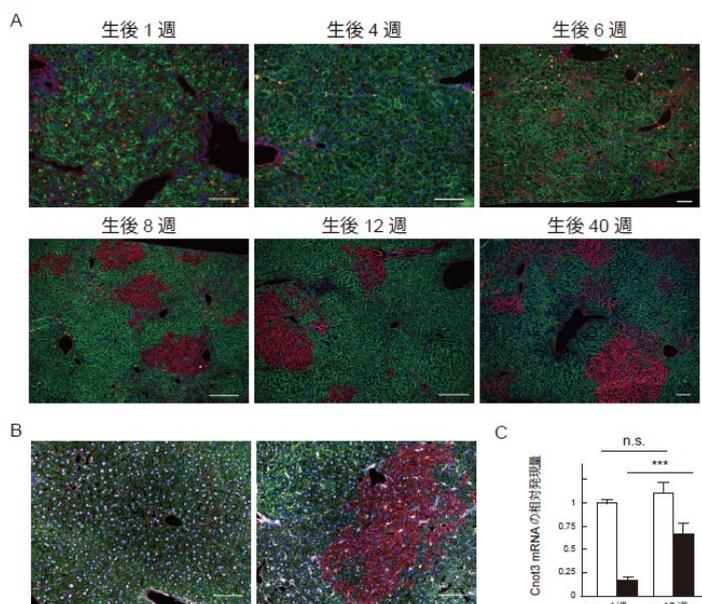


図 2 A. CCR4-NOT 複合体の機能を欠損した肝臓における肝細胞 (緑) と非肝細胞 (赤) の週齢ごとの様子
B. 肝細胞に高発現する転写因子 HNF4 α の非肝細胞由来細胞における発現
C. CCR4-NOT 複合体構成因子の発現回復

(3) 成熟後の肝臓で mRNA 分解機構を欠損した時における障害と肝再生の有無

上記の解析結果は、mRNA 分解機構を肝臓形成初期に欠損させたときのものである。次に肝臓が成熟した時の mRNA 分解機構欠損による肝障害の状況、肝再生の有無を調べた。成体にタモ

キシフェンを投与することによって体細胞組み換えを誘導する遺伝子改変を用いた。その結果、肝臓には重度の炎症がおり、2週間程度で個体死に至ることが分かった(図3A,B)。肝細胞のアポトーシスも検出されたが、それほど高頻度ではなかったため(図3C)、個体死の原因は炎症を伴う他の要因と考えられる(文献2として報告)。以上の結果は、申請者の利用した肝障害による再生モデルは、肝臓形成の比較的初期に起こりうるものであることを示唆する。一方で、タモキシフェンの投与量などを調整し、軽度な炎症にとどめる処理などの検討の余地が残されており、今後の課題である。並行して、化合物による肝障害モデルとして、3,5-ジエトキシカルボニル-1,4-ジヒドロコリジンを含有した餌の投与も実施した。しかし、2週間から1カ月半の投与で肝障害は誘導されたものの、肝実質に非肝細胞が出現してくる様子は観察されなかった。

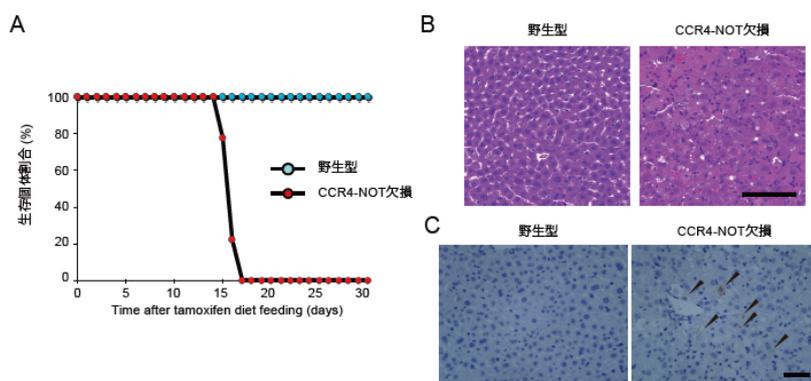


図3 成熟後の肝臓で mRNA 分解機構を欠損したマウスは致死性の肝炎を発症する
生体マウスで mRNA 分解機構の欠損を誘導した時の生存曲線 (A), 肝臓組織像 (B), 肝細胞死 (C)
(文献2より改変)

(4) 血漿内エクソソームの解析

上記(2)で得られた結果をもとに、非肝細胞が肝細胞に転換する分子機構として細胞外膜成分の関与を検討した。細胞外膜成分は、背景の項にあるように組織再生との関係が強く示唆されているものである。本研究では、特に血漿内エクソソームに注目した。非肝細胞の肝実質への出現が観察されている8週齢の CCR4-NOT 複合体欠損マウスの血漿からエクソソームを調製し、RNA シークエンス解析を行った。同週齢の野生型マウスからもエクソソームを調製し、本研究では特にマイクロ RNA (miRNA) の相違を探索した。その結果、CCR4-NOT 複合体欠損マウスの血漿エクソソーム内で、約 80 種類の miRNA が有意に増加しており(図4A)、約 300 種類の miRNA が有意に減少していた。次に有意な発現変化を示した miRNA が標的とする因子群について gene ontology 解析を行った。その結果、発現が上昇していた miRNA が標的とする因子は、細胞や組織の構築、発生に関与する因子が非常に多いことが分かった。従って、肝障害によって血漿エクソソーム内に蓄積

した miRNA が、非肝細胞を肝細胞に転換させる役割の一部を担っている可能性が考えられた。今後、有意な増加を示した miRNA が非肝細胞を肝細胞に転換させるかどうかを調べるための実験系の構築を目指す。発現が減少していた miRNA が標的とする因子群については、有意な分子機能は同定されなかった。

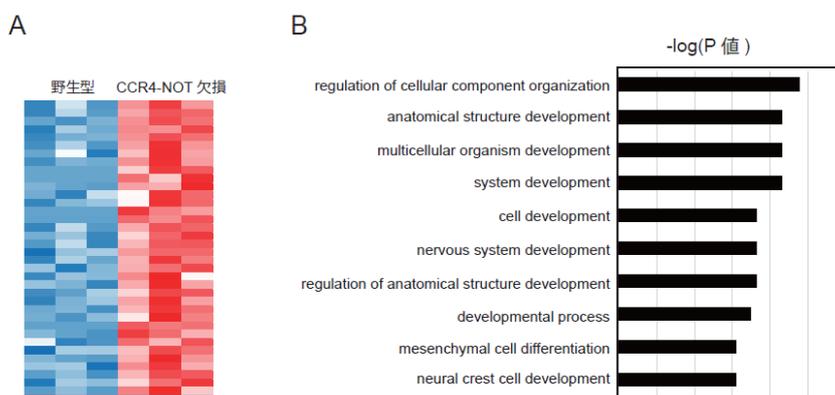


図4 肝障害、肝再生誘導時の血漿内エクソソーム miRNA 解析
A. 79 種類の miRNA が CCR4-NOT 欠損マウスの血漿エクソソーム内で増加していることを示す heat map
B. A で同定された miRNA が標的とする因子の gene ontology 解析

(5) エクソソーム放出阻害剤の肝再生に対する効果

血漿内エクソソームが、重度の肝障害時の肝再生に関与する可能性が示唆されたので、エクソソーム放出阻害剤処理の影響を調べた。肝臓特異的に CCR4-NOT 複合体の機能を欠損したマウスにエクソソーム放出阻害剤を腹腔内投与し、肝臓異常からの回復、および肝実質に出現する非肝細胞の割合に対する影響を調べた。阻害剤の投与は、肝臓の異常が最も顕著な生後 8 週齢に行い、投与後 4 週間でその影響を調べた。その結果、エクソソーム阻害剤投与群では肝実質に存在する非肝細胞の割合が、対照群(溶媒の DMSO のみを投与)に比べて減少する傾向にあった(図

5A)。さらに、肝臓の組織切片を調べると、本来正常に回復しつつある生後12週齢において炎症細胞の残存や肝細胞壊死が観察された(図5B)。従って、エクソソーム放出の抑制によって、非肝細胞から肝細胞への転換が抑制され、肝再生が不十分になった可能性が考えられた。確証を得るためにより多くの個体数による検証を必要としている。また血液検査、生化学検査など肝臓異常の多くの指標を用いた比較、さらにエクソソーム阻害剤処理でもわずかに出現する非肝細胞における肝臓関連因子の発現量比較も計画している。

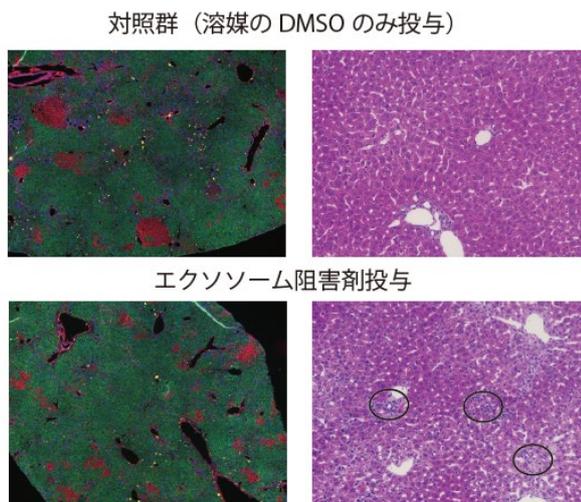


図5 エクソソーム放出阻害剤の肝再生に対する効果
肝臓で CCR4-NOT の機能を欠損したマウスに、生後 8 週でエクソソーム放出阻害剤を腹腔内投与し、投与から 4 週後に肝細胞 / 非肝細胞分布 (左) と組織像 (右) を調べた。組織像における円は、炎症細胞や壊死肝細胞の例を示している。

文献 1

Suzuki T, Kikuguchi C, Nishijima S, Nagashima T, Takahashi A, Okada M, Yamamoto T. Postnatal liver functional maturation requires Cnot complex-mediated decay of mRNAs encoding cell cycle and immature liver genes. (2019) *Development*, 146:dev168146.

文献 2

Takahashi A, Suzuki T, Soeda S, Takaoka S, Kobori S, Yamaguchi T, Mohamed H, Yanagiya A, Abe T, Shigeta M, Furuta Y, Kuba K, and Yamamoto T. The CCR4-NOT complex maintains liver homeostasis through mRNA deadenylation. (2020) *Life Science Alliance*, 3(5):e201900494.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Suzuki Toru, Hoshina Miyuki, Nishijima Saori, Hoshina Naosuke, Kikuguchi Chisato, Tomohiro Takumi, Fukao Akira, Fujiwara Toshinobu, Yamamoto Tadashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Regulation of CCR4-NOT complex deadenylase activity and cellular responses by MK2-dependent phosphorylation of CNOT2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 234 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2021.2021676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Taishin, Suzuki Toru, Yamamoto Tadashi	4. 巻 42
2. 論文標題 RNA decay machinery safeguards immune cell development and immunological responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Immunology	6. 最初と最後の頁 447 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2021.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mostafa Dina, Yanagiya Akiko, Georgiadou Eleni, Wu Yibo, Stylianides Theodoros, Rutter Guy A., Suzuki Toru, Yamamoto Tadashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Loss of β -cell identity and diabetic phenotype in mice caused by disruption of CNOT3-dependent mRNA deadenylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01201-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito-Kureha Taku, Miyao Takahisa, Nishijima Saori, Suzuki Toru, Koizumi Shin-ichi, Villar-Briones Alejandro, Takahashi Akinori, Akiyama Nobuko, Morita Masahiro, Naguro Isao, Ishikawa Hiroki, Ichijo Hidenori, Akiyama Taishin, Yamamoto Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 The CCR4-NOT deadenylase complex safeguards thymic positive selection by down-regulating aberrant pro-apoptotic gene expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19975-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Toru, Adachi Shungo, Kikuguchi Chisato, Shibata Shinsuke, Nishijima Saori, Kawamoto Yurie, Iizuka Yusuke, Koseki Haruhiko, Okano Hideyuki, Natsume Tohru, Yamamoto Tadashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Regulation of Fetal Genes by Transitions among RNA-Binding Proteins during Liver Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9319 ~ 9319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21239319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka Hiroshi, Fukao Akira, Tomohiro Takumi, Adachi Shungo, Suzuki Toru, Takahashi Akinori, Funakami Yoshinori, Natsume Toru, Yamamoto Tadashi, Duncan Kent E., Fujiwara Toshinobu	4. 巻 174
2. 論文標題 ARE-binding protein ZFP36L1 interacts with CNOT1 to directly repress translation via a deadenylation-independent mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimie	6. 最初と最後の頁 49 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biochi.2020.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi A, Suzuki T, Soeda S, Takaoka S, Kobori S, Yamaguchi T, Mohamed H, Yanagiya A, Abe T, Shigeta M, Furuta Y, Kuba K, and Yamamoto T.	4. 巻 3
2. 論文標題 The CCR4-NOT complex maintains liver homeostasis through mRNA deadenylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mostafa D, Takahashi A, Yanagiya A, Yamaguchi T, Abe T, Kureha T, Kuba K, Kanegae Y, Furuta Y, Yamamoto T, Suzuki T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Essential functions of the CNOT7/8 catalytic subunits of the CCR4-NOT complex in mRNA regulation and cell viability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 403-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2019.1709747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki T., Kikuguchi C, Nishijima S., and Yamamoto T.	4. 巻 521
2. 論文標題 Insufficient liver maturation affects murine early postnatal hair cycle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 172-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.099.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi A., Takaoka S., Kobori S., Yamaguchi T., Ferwati S., Kuba K., Yamamoto T., and Suzuki T.	4. 巻 20
2. 論文標題 The CCR4-NOT deadenylase complex maintains adipocyte identity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20215274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Toru, Kikuguchi Chisato, Nishijima Saori, Nagashima Takeshi, Takahashi Akinori, Okada Mariko, Yamamoto Tadashi	4. 巻 146
2. 論文標題 Postnatal liver functional maturation requires Cnot complex-mediated decay of mRNAs encoding cell cycle and immature liver genes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev168146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.168146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 鈴木亨
2. 発表標題 CCR4-NOT脱アデニル化酵素複合体に複数存在する活性因子の多様な役割
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toru Suzuki
2. 発表標題 Role of mRNA Decay in Tissue Development and Homeostasis
3. 学会等名 International Conference on Cell Science & Molecular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木亨、Dina Mostafa、高橋明格、呉羽拓、柳谷明子、山本雅
2. 発表標題 Essential role of Cnot7/8 catalytic subunits of the CCR4-NOT deadenylase complex in MEFs and liver
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亨、高橋明格、西島さおり、久場敬二、山本雅
2. 発表標題 肝・脂肪組織の恒常性維持におけるmRNA分解機構の役割
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木亨、星名実幸、西島さおり、星名直祐、高橋明格、山本雅
2. 発表標題 ストレス応答におけるCnot複合体によるmRNA分解の役割
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西島さおり、鈴木亨、星名実幸、星名直祐、高橋明格、山本雅
2. 発表標題 ストレス応答におけるCnot複合体によるmRNA分解の役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂村由梨佳、友廣拓生、大塚衆志、深尾亜喜良、船上仁範、鈴木亨、山本雅、足達俊吾、夏目徹、藤原俊伸
2. 発表標題 New insight into the mechanism of miRISC-induced translation repression in mammals
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 友廣拓生、坂村由梨佳、大塚衆志、深尾亜喜良、鈴木亨、山本雅、泊幸秀、藤原俊伸
2. 発表標題 New insights into CCR4-Not deadenylase complex function in microRNA-mediated gene silencing
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂村由梨佳、友廣拓生、大塚衆志、深尾亜喜良、船上仁範、高橋明格、鈴木亨、藤原俊伸
2. 発表標題 microRNAによる遺伝発現抑制過程におけるCCR-NOT脱アデニル化複合体の機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Tリンパ球の救命装置 - mRNA分解により異常な細胞死を防ぐ -
https://www.riken.jp/press/2020/20201202_3/index.html
mRNA分解に必須な酵素活性因子を特定
https://www.riken.jp/press/2020/20200122_1/index.html
肝臓の成熟に必要なRNA分解 - 肝疾患の原因究明や治療法の開発に貢献 -
http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190222_1/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------