

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 25 日現在

機関番号：23903
研究種目：新学術領域研究
研究期間：2008～2012
課題番号：20112005
研究課題名（和文）
mRNA 3' 末端プロセッシングを標的とした遺伝子発現調節・RNA 品質管理機構の解明
研究課題名（英文）
Control of gene expression and gene quality at mRNA 3' end processing
研究代表者
星野 真一 (HOSHINO SHINICHI)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：40219168

研究分野：生物学
科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学
キーワード：RNA

1. 研究計画の概要

発生の初期過程では、mRNA 3'末端のポリ(A)鎖の伸長と短縮化が時空間的な遺伝子発現制御において主要な役割をはたす。一方、各分化段階における多様な細胞機能の獲得過程でも、多くの mRNA がポリ(A)鎖を標的とした調節を受けるが、その分子機構の詳細については不明な点が多い。研究代表者は、特定領域研究[RNA 情報網]および基盤研究(S),(C)を通して、mRNA 分解(ポリ(A)鎖分解)を引き起こす普遍的分子メカニズムを解明した(GenesDev, 2007)。本計画研究では、特にそのポリ(A)鎖を標的とする RNA 代謝の調節機構の解明を目指す。①mRNA 3'非翻訳領域に存在するシス因子による遺伝子特異的なポリ(A)鎖分解調節、②miRNA をはじめとする機能性 RNA によるポリ(A)鎖分解のトランス活性化調節、③細胞質ポリ(A)鎖伸長による選択的遺伝子発現調節、④ストレスによるグローバルなポリ(A)鎖分解調節、および⑤非標準的ポリ A(U)鎖付加酵素による RNA 品質管理・遺伝子発現制御、を研究対象とする。一方、ヒストン mRNA は、哺乳類において 3'末端にポリ(A)鎖をもたない唯一の例外である。したがってその翻訳はポリ(A)鎖非依存的であり、ポリ(A)鎖の代りに付加された 3'末端ステムループ構造が、ヒストンの遺伝子発現調節に重要な役割をはたしている。研究分担者は、すでに核内 RNA を高効率でノックダウンできる系を独自に開発しており、ヒストン mRNA の 3'末端プロセッシングに関わる U7 snRNA をノックダウンし、① 3'末端プロセッシングを阻害した場合のヒストン mRNA の挙動変化を解析する。また、② 核内蓄傾向の高い mRNA の 3'UTR が mRNA の核内繫留/安定性制御に果たす役割を解明する。

RNA の品質管理に関する研究は、これまで主に細胞質の mRNA 分解に焦点が絞られて研究されてきたが、本研究においては、主として上記の二点に焦点を絞り解析を行なうことにより、核内 RNA の品質管理現象の概念の確立を目指す。

2. 研究の進捗状況

本領域研究前半の実質約 2 年半での進捗状況として、ポリ A 鎖を標的とした遺伝子発現制御の課題①については、mRNA 3'非翻訳領域に存在するシス配列 URE および CPE について解析を行い、ともに配列特異的な RNA 結合蛋白質 CPEB3、CPEB がトランスの因子としてシス配列に結合した後、ポリ A 鎖分解酵素 Caf1 を mRNA 上にリクルートすることでその標的 mRNA のポリ A 鎖分解を促進することで、遺伝子発現を負に制御していることを明らかにした。また、どちらの場合においても癌抑制遺伝子産物 Tob が Caf1 のリクルートを仲介している。また課題④については、ストレス時の mRNA の安定化保持にかかわるストレス顆粒の形成において、Tob と同様 PAM2 含有因子である Ataxin-2 および USP10 が必須な役割をはたしていることを明らかにした。ともに PABP と結合する因子であり、PABP もストレス顆粒の形成に関与が観察された。Ataxin-2 は単独でストレス時にみられる mRNA (ポリ A 鎖) の安定化と mRNA の不溶化凝集を引き起こす活性を有すること、また USP10 はそのような凝集活性はもたず、別の機構によりストレス顆粒の形成を促進していることを明らかにした。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している

(理由) ほぼ計画通りである

4. 今後の研究の推進方策

研究代表者においては、①mRNA 3'非翻訳領域に存在するシス因子による遺伝子特異的なポリ(A)鎖分解調節、および④ストレスによるグローバルなポリ(A)鎖分解調節、の2つの課題について概ね研究の進展がみられ、引き続き研究を行う。とくに①においてはシグナルによる調節に重点をおいて解析を進める。また、②miRNAをはじめとする機能性RNAによるポリ(A)鎖分解のトランス活性化調節、③細胞質ポリ(A)鎖伸長による選択的遺伝子発現調節、⑤非標準的ポリA(U)鎖付加酵素によるRNA品質管理・遺伝子発現制御、については新たに研究に着手し、残りの2年間で当初計画に基づいた研究を推進する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

- ①Hosoda, N., Funakoshi, Y., Hirasawa, M., Yamagishi, R., Asano, Y., Miyagawa, R., Ogami, K., Tsujimoto, M., Hoshino, S. Anti-proliferative protein Tob negatively regulates CPEB3 target by recruiting Caf1 deadenylase. EMBO J 30, 1311-1323. (2011) 査読有
- ②Nakagawa, S., Naganuma, T., Shioi, G., Hirose, T. Paraspeckles are subpopulation specific nuclear bodies that are not essential in mice. Journal of Cell Biology 193, 31-39. (2011) 査読有
- ③Ruan, L., Osawa, M., Hosoda, N., Imai, S., Machiyama, A., Katada, T., Hoshino, S. and Shimada I. Quantitative characterization of TOB interactions provides the thermodynamic basis for translation termination-coupled deadenylase regulation. J Biol Chem 285, 27624-27631. (2010) 査読有
- ④Sasaki YTF, Ideue T, Sano M, Mituyama T, Hirose T MENE/b noncoding RNAs are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles. Proc Natl Acad Sci USA 106, 2525-2530, (2009) 査読有
- ⑤星野真一：真核生物 mRNA 分解開始の分子機構、蛋白質核酸酵素 54, 2066-2072 (2009) 査読無

[学会発表] (計 61 件)

- ① Tetsuro Hirose : Emerging functions of “modern” and “classical” noncoding RNAs in mammalian cells, 4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2010), 2010年12月1日 (岡崎)

- ② Tetsuro Hirose : How do “Architectural” Noncoding RNAs act in nuclear body construction?, RiboClub Annual Meeting 2010, 2010年9月21日 (Sherbrooke, Canada)
- ③ 星野真一 : 癌抑制遺伝子産物 Tob による遺伝子発現制御、第130回薬学会、シンポジウム『RNA研究の最前線：RNA動態制御の分子基盤から創薬応用まで』、2010年3月29日 (岡山)
- ④ 星野真一 : mRNA 3'末端ポリA鎖を標的とした遺伝子発現調節、第82回日本生化学会大会、2009年10月22日 (神戸)
- ⑤ 星野真一 : mRNA動態を制御するeRF3ファミリーG蛋白質、薬学会九州コロキウム(招待講演)、2008年10月25日 (福岡) [図書] (計4件)
 - ①井手上賢、廣瀬哲郎 培養細胞からの核酸抽出法 目的別で選べる基本の核酸実験法 (2011)印刷中
 - ②Hirose, T. Emerging roles of noncoding RNAs in subcellular architecture and gene expression. RNA technologies & Their applicatios (2010) 23 ページ
 - ③星野真一、船越祐二 : RT-PCR を用いた RNA の検出と定量、RNA 実験ノート (羊土社) : 66-69 (2008)
 - ④星野真一、細田直 : 培養細胞からの RNA 抽出、RNA 実験ノート (羊土社) : 39-41 (2008)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ

<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/syk/index.html>