

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月12日現在

機関番号：23903
 研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）
 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） Regulation of gene expression and quality control via 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

研究成果の概要（和文）：研究代表者らが独自に解明した mRNA（ポリ A 鎖）分解開始機構に基づき、以下に示す 3'末端ポリ A 鎖を標的とした新しい遺伝子発現制御・品質管理機構を明らかにした。①mRNA3'非翻訳領域のシス因子(URE, CPE)によるポリ A 鎖分解調節を介した遺伝子発現制御、②ストレスによるグローバルな mRNA ポリ A 鎖安定化とストレス顆粒形成、およびアポトーシス時の翻訳抑制のメカニズム、③非標準的ポリ A 鎖付加酵素による mRNA ポリ A 鎖伸長を介した遺伝子発現制御、④ノンストップ型異常 mRNA を分解する RNA 品質管理。また、分担者は⑤ヒストン mRNA3'末端を標的とした核内 RNA 品質管理機構を解明した。

研究成果の概要（英文）：

Based on mRNA deadenylation mechanism originally uncovered by us, we have newly identified the following mechanisms of the posttranscriptional gene regulation and RNA quality control. (i) deadenylation mediated by mRNA 3' UTR cis elements (URE, CPE) and negative regulation of gene expression, (ii) stress-induced global stabilization of mRNA poly(A) tails and formation of stress granules, (iii) mRNA polyadenylation mediated by the non-canonical poly(A) polymerase and positive regulation of gene expression, (iv) quality control of aberrant nonstop mRNA. We also verified quality control mechanism of the nuclear histon mRNA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	15,200,000	4,560,000	19,760,000
2009年度	19,500,000	5,850,000	25,350,000
2010年度	19,500,000	5,850,000	25,350,000
2011年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2012年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
総計	76,200,000	22,860,000	99,060,000

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： mRNA プロセッシング, ポリ A 鎖分解, デアデニレーション, mRNA 品質管理

1. 研究開始当初の背景

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(Funakoshi et al., *GenesDev*, 2007)。一方、研究分担者は、核内 RNA を高効率でノックダウンできる独自の系を確立した。

2. 研究の目的

本計画研究では、主として研究代表者らが独自に解明した mRNA 分解(ポリ(A)鎖分解)開始の分子機構に基づいて、**ポリ(A)鎖を標的とする RNA 代謝の調節機構の解明**を目的とした。とくに、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)鎖付加酵素による RNA 品質管理・遺伝子発現制御、を研究対象とした。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、核内 RNA を高効率でノックダウンできる独自の系を用いて、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、(2) 核内蓄積傾向の高い 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ことを目的とした。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**を目指した。

3. 研究の方法

(1) **mRNA 3'非翻訳領域(3'UTR)のシス因子によるポリ(A)鎖分解調節機構の解明** TRex-HeLa 細胞を用いたパルスチェイス実験により mRNA ポリ(A)鎖分解特性を解析することで CPTB1/3-Tob-Caf1 と mRNA 3'UTR との相互作用が実際にポリ(A)鎖分解抑制において機能している可能性について検討した。(2) **機能性 RNA(miRNA)による遺伝子発現抑制における mRNA ポリ(A)鎖分解促進機構の解明** miRNA の代表例として let-7 を取り上げ、TRex-HeLa 細胞の系を用いて let-7 による mRNA ポリ(A)鎖分解促進効果について解析し、分解促進に関わるポリ(A)鎖分解酵素の同定を試みた。また、miRNA と複合体を形成する Ago2 とポリ(A)鎖分解酵素 Pan2-Pan3 複合体、Caf1-Ccr4 複合体との相互作用についても検討した。(3) **体細胞における細胞質ポリ(A)鎖伸長による遺伝子発現調節機構の解明** 哺乳類培養細胞で観察されるポリ(A)鎖伸長反応に関わる因子およびその標的 mRNA を同定し、ポリ(A)鎖分解反応とのスイッチングの分子機構について検討した。(4) **ストレスによるグローバルな遺伝子発現制御において重要な役割を果たすポリ(A)鎖分解調節機構の解明** 主として mRNA 安定化が観察される UV、酸化ストレスを取り上げ、TRex-HeLa 細胞の系を用いて mRNA ポリ(A)鎖の安定化特性について解析した。特に代表者らが明らかにしたポリ A 鎖分解機構に関わる因子についてストレス時における動態を観察し、それらがストレス時にみられる mRNA ポリ(A)鎖の安定化の標的となる可能性について検討した。(5) **非標準的ポリ A 鎖付加酵素による RNA 品質管理・遺伝子発現制御機構の解明** 培養細胞でのノックダウン法により、体細胞において機能するポリ(A)鎖付加酵素を同定した。また変異型 mRNA 動態の解析から mRNA 品質管理に関わる可能性について追求した。(6) **核内 RNA の品質管理機構の解明** ヒト培養細胞において、核内ノックダウン法により U7 snRNA をノックダウンした際のヒストン mRNA の細胞内挙動変化、S 期外での変化について解析し、その原因を究明した。また U7 の新規機能の解明を目的とした U7 の新たな標的分子の同定、および核内蓄積に関わるシスおよびトランスの因子の同定を試みた。

4. 研究成果

(1) **mRNA 3'非翻訳領域(3'UTR)のシス因子によるポリ(A)鎖分解調節機構の解明** 3'UTR に存在するシス配列として CPEB が結

合する CPE 配列および CPEB3 が結合する U-rich 配列 (URE) を取り上げ、ポリ A 鎖分解調節機構を解析した。その結果、脳の海馬において学習と記憶において中心的役割を果たしているグルタミン酸受容体 GluR2 の mRNA において、その 3' UTR に存在する U-rich 配列がトランスにはたらく RNA 結合タンパク質 CPEB3 を介して Caf1 デアデニレートをリクルートし、ポリ A 鎖分解を促進することでその遺伝子発現を負に制御していることを明らかにした (Hosoda et al., 2011)。また、この過程で癌抑制遺伝子産物 Tob が CPEB3 と Caf1 の仲介役としてはたらくことを証明した。すなわち、General な mRNA 分解の場合には general な RNA 結合タンパク質である PABP が Caf1 をリクルートし、翻訳と共役して mRNA ポリ A 鎖分解を引き起こしているが、遺伝子特異的な調節の場合には、CPEB3 のような配列特異的な RNA 結合タンパク質が Caf1 をリクルートし翻訳とは無関係に mRNA ポリ A 鎖を急速に分解している。また、共にその仲介役として癌抑制遺伝子産物 Tob が関与することを明らかにした。一方、癌遺伝子 c-myc の mRNA 3' UTR には CPE 配列が存在し、そこには CPEB が結合するが、CPEB も Tob-Caf1 をリクルートすることで遺伝子発現を負に制御していることを証明した (Ogami et al., 2013)。c-myc は増殖シグナルに応答して発現が誘導される初期応答遺伝子として知られているが、そのような増殖シグナルは Tob と CPEB との結合の解離を引き起こすことで Caf1 による mRNA ポリ A 鎖分解を抑制し、mRNA の安定化とそれに伴う一過的な遺伝子発現の誘導を引き起こしている。本研究においては、癌抑制遺伝子としての Tob の機能のすくなくとも一部はこのような癌遺伝子の発現を抑制することによって説明しうることを明らかにするとともに、c-myc や GluR2 をはじめとして mRNA 3' UTR に存在するシス配列は Tob-Caf1 をリクルートすることで遺伝子特異的な発現調節を行なっていることを証明した。

(2) ストレスによるグローバルな遺伝子発現制御において重要な役割を果たすポリ(A)鎖分解調節機構の解明

mRNA がストレス時にグローバルに安定化することが知られていたが、その分子機構については不明であった。代表者らが独自に解明した mRNA ポリ A 鎖分解の分子機構に基づいて、分解に関わる因子がストレスの標的になっている可能性について検討した。その結果、ストレス時において、デアデニレースとポリ A 鎖結合タンパク質を仲介する因子である Tob と Pan3 がプロテアソームによって特異的に分解されることを見出した。したがって、ストレスは Pan3 と Tob を分解し、Pan2 と Caf1

デアデニレースが mRNA にアクセスできなくすることでポリ A 鎖の安定化を引き起こしていることが明らかとなった。また、このようなストレス時のポリ A 鎖安定化の生理的意義についてもこれまで不明であったが、ストレス時にみられるストレス顆粒の形成に必須な役割をはたしていることを明らかにした。mRNA デアデニレースのノックダウンによりポリ A 鎖を安定化 (伸長) した場合にはストレス顆粒の形成は促進され、過剰発現によってポリ A 鎖を分解 (短縮化) した場合には顆粒形成が阻害された。また、ストレス顆粒の形成には、安定化したポリ A 鎖にポリ A 鎖結合タンパク質 PABP が結合することが必要であり、さらに PABP はストレス顆粒の形成に必須な Ataxin-2 や Usp10 をリクルートすることで顆粒形成を促進することを明らかにした。一方、アポトーシスを引き起こすような強いストレスの負荷がかかった場合には、eRF3 がストレスの標的となることを見出した (Hashimoto et al., 2012)。このようなストレス条件下には eRF3caspase によって分解をうけ、ストレスによるアポトーシス時の翻訳抑制に寄与することを証明した。

(3) 体細胞における細胞質ポリ(A)鎖伸長による遺伝子発現調節機構の解明 & (4) ポリ A 鎖付加酵素による RNA 品質管理・遺伝子発現制御機構の解明

上記 mRNA ポリ A 鎖分解による負の遺伝子発現調節に対して、本研究ではポリ A 鎖伸長による正の制御を明らかにした。リボヌクレオチド還元酵素 R2 は、DNA 傷害ストレス時に mRNA 量の変動を伴うことなく発現上昇し、その mRNA 3' UTR には CPE が存在するが、解析の結果、この発現には CPEB と PAPD7 が必要であった。また、ポリ A ポリメラーゼ活性を有する新規活性型アイソフォーム PAPD71 を新たに同定し、活性と核局在に必要な領域を明らかにした (Ogami et al., 2012)。DNA 傷害ストレスに応じて核移行した CPEB が核質に局在する PAPD7 と会合し、標的である R2 mRNA のポリ A 鎖伸長とその翻訳を促進すると考えられる。一方で、CPEB とは異なる RNA 結合タンパク質である QKI も mRNA ポリ A 鎖伸長により遺伝子発現を調節していることを明らかにした。①QKI のうち細胞質に局在する QKI-7 を mRNA に繫留するとポリ A 鎖伸長が観察されそのポリ A 鎖伸長にはポリ A ポリメラーゼ PAPD4 (Gld2) が必要であること、②QKI-7 は PAPD4 と特異的に結合すること、③QKI-7 が結合するシス配列 QRE を 3' UTR に有する hnRNP A1 mRNA の安定性に QKI-7 が必要であることなどを明らかにした。したがって、QKI-7 は hnRNP A1 mRNA に PAPD4 をリクルートすることでポリ A 鎖伸長による hnRNP A1 の翻訳活性化を制御する因子であることが強く

示唆された。このようなメカニズムが神経のミエリン形成とその破綻による統合失調症の発症と関連する可能性が高い。

(5) ポリ A 鎖の翻訳に依存した mRNA 品質管理 (NSD) 機構の解明

終止コドンがない異常な mRNA を分解する NSD (non-stop mRNA decay) は、酵母において報告されているがヒトを含めた哺乳類においてはその存在に関して否定的な報告もあり、殆ど解析されていなかった。また酵母では eRF3 と相同な G タンパク質 Ski7 がはたらく一方で、ヒトには Ski7 オーソログが存在しない。本研究においては、①ヒトにおいても終止コドンのない異常 mRNA が急速に分解されること、②その分解には翻訳が必要であり、eRF3 ファミリーに属する Hbs1 とその結合因子 Dom34 がはたらくしていること、③酵母同様エキソソームおよび SKI 複合体の構成因子である Dis3 および Ski2/Mtr4 ヘリカーゼが関与することを明らかにした。したがって、ヒトにおいても確かに NSD は存在しており、正常な mRNA 分解には eRF3 がはたらく一方で、NSD においては eRF3 と最も近縁な Hbs1 がはたらくしていることを証明した (Saito et al., 2013)。

(6) 核内 RNA の品質管理機構の解明

研究分担者は、核内遺伝子発現制御における RNA 因子の新機能を明らかにするため、まずアンチセンス核酸による核内 RNA ノックダウン実験によって、核内構造体に局在する U7 snRNA を特異的に分解した際の影響を解析した。その結果、U7 の機能阻害によって、ポリ A 付加ヒストン mRNA の異常蓄積と細胞周期の遅延が検出された。その後 U7 snRNA が、DNA 合成をアレストさせ細胞周期同調した細胞で、ヒストン遺伝子の転写を負に制御している新機能を発見した。引き続き U7 snRNP の新規構成因子として hnRNP UL1 を同定し、この因子が、U7 snRNP の新規機能であるヒストン遺伝子転写抑制能を担う因子であることを証明した。これによって、U7 snRNP は、ヒストン合成を細胞周期ステージ特異的に厳密に制御するために、mRNA プロセシングの促進と転写の抑制という 2 つの相反する機能を担うことが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(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 17 件)

1. Saito, S., Hosoda, N., Hoshino, S. (2013) Hbs1-Dom34 functions in non-stop mRNA decay (NSD) in mammalian cells. **J Biol Chem** (in

press). 査読有

2. Ogami, K., Hosoda, N., Funakoshi, N., Hoshino, S. (2013) Anti proliferative protein Tob directly regulates c-myc proto-oncogene expression through cytoplasmic polyadenylation element-binding protein CPEB. **Oncogene** (in press). 査読有

3. Ogami, K., Cho, R., Hoshino, S. (2013) Molecular cloning and characterization of a novel isoform of the non-canonical poly(A) polymerase PAPP7. **Biochem Biophys Res Commun** 432, 135-140. 査読有

4. Hashimoto, Y., Hosoda, N., Datta, P., Alnemri, E.S., Hoshino, S. (2012) Translation termination factor eRF3 is targeted for caspase-mediated proteolytic cleavage and degradation during DNA damage-induced apoptosis. **Apoptosis** 17, 1287-1299. 査読有

5. Hoshino, S. (2012) Mechanism of the initiation of mRNA decay: role of eRF3 family G proteins. **Wiley Interdiscip Rev RNA** 3, 743-757. 査読有

6. Osawa, M., Hosoda, N., Nakanishi, T., Uchida, N., Kimura, T., Imai, S., Machiyama, A., Katada, T., Hoshino, S., Shimada, I. (2012) Biological role of the two overlapping poly(A)-binding protein interacting motifs 2 (PAM2) of eukaryotic releasing factor eRF3 in mRNA decay. **RNA** 18, 1957-1967. 査読有

7. Kawaguchi, T., Hirose, T. (2011) Architectural roles of long noncoding RNAs in the intranuclear formation of functional paraspeckles. **Frontier in**

Bioscience 17, 1729-1746. 査読有

8. Hosoda, N., Funakoshi, Y., Hirasawa, M., Yamagishi, R., Asano, Y., Miyagawa, R., Ogami, K., Tsujimoto, M., Hoshino, S. (2011) Anti-proliferative protein Tob negatively regulates CPEB3 target by recruiting Caf1 deadenylase. **EMBO J** 30, 1311-1323. 査読有

9. Miyagawa, R., Mizuno, R., Nakamura, Y., Ijiri, K., Rakwal, R., Shibato, J., Masuo, Y., Hirose, T., Akimitsu, N. Identification of the cis-acting and trans-acting determinants of noncoding RNA MALAT-1 for the nuclear speckles localization. **RNA** 18: 738-751 (2011). 査読有

10. Nakagawa, S., Naganuma, T., Shioi, G., Hirose, T. (2011) Paraspeckles are subpopulation-specific nuclear bodies that are not essential in mice. *Journal of Cell Biology* 193, 31-39. 査読有

11. Aoki, K., Harashima, A., Sano, M., Yokoi, T., Nakamura, S., Kibata, M. Hirose, T. (2010) Thymus-specific noncoding RNA, Thy-ncR1, is a cytoplasmic riboregulator that facilitates hUPF1-dependent degradation of MFAP4 mRNA in specific T-cell leukemia cells. **BMC Molecular Biology** 11, 99. 査読有

12. Ruan, L., Osawa, M., Hosoda, N., Imai, S., Machiyama, A., Katada, T., Hoshino, S. and Shimada I. (2010) Quantitative characterization of TOB interactions provides the thermodynamic basis for translation termination-coupled deadenylase regulation. **J Biol Chem** 285, 27624-27631. 査読有

13. Ideue, T., Hino, K., Kitao, S., Yokoi, T., Hirose, T. (2009) Efficient oligonucleotide-mediated degradation of nuclear noncoding RNAs in mammalian cultured cells. **RNA** 15, 1578-1587. 査読有

14. Kikuchi, K., Fukuda, M., Ito, T., Inoue, M., Yokoi, T., Chiku, S., Mitsuyama, T., Asai, K., Hirose, T., Aizawa, Y. (2009) Transcripts of unknown function in multiple-signaling pathways involved in human stem cell differentiation. **Nucl Acids Res** 37, 4987-5000. 査読有

15. Sasaki, Y.T., Hirose, T. (2009) How to build paraspeckles? **Genome Biology** 10, 227.1-227.5. 査読有

16. Takahashi, S., Araki Y., Ohya Y., Sakuno T., Hoshino S., Kontani, K., Nishina H., and Katada, T. (2008) Upf1 potentially serves as a RING-related E3 ubiquitin ligase via its association with Upf3 in yeast. **RNA** 14, 1-9. 査読有

17. Sasaki Y.T.F., Ideue T., Sano M., Mituyama T., Hirose T. (2008) **MEN noncoding RNAs** are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles. **Proc Natl Acad Sci USA** 106, 2525-2530. 査読有

〔学会発表〕（計 79 件）

1. 橋本芳史、細田直、星野真一：切断型 eRF3 によるアポトーシス阻害タンパク質 IAP を介したアポトーシス制御機構の解析、第 133 回薬学会年会、2013 年 3 月 28 日（静岡）

2. 星野真一：細胞内 mRNP 顆粒形成の分子メカニズム、第 133 回薬学会、シンポジウム『RNA ダイナミクスから迫る生命現象』、2013 年 3 月 29 日（横浜）オーガナイザー兼シンポジスト

3. 星野真一 : mRNA3' 末端プロセッシングを標的とした遺伝子発現制御・RNA 品質管理機構の解明、平成 24 年度新学術領域研究『RNA 制御学』班会議、2013 年 1 月 7-9 日 (仙台)
4. 三瓶祥子、尾上耕一、星野真一 : 細胞質ポリ A 鎖伸長因子 CPEB による c-myc mRNA の安定性制御、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 15 日 (福岡)
5. 趙理海、尾上耕一、星野真一 : 非正準ポリ A ポリメラーゼ PAPD5, PAPD7 の機能解析、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 15 日 (福岡)
6. 田中麻記子、細田直、星野真一 : テロメラーゼ RNA (TLC1) の成熟化機構の解析、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 15 日 (福岡)
7. Ogami, K., Hosoda, N., Funakoshi, N., Hoshino, S. : Anti proliferative protein Tob directly regulates c-myc proto-oncogene expression through cytoplasmic polyadenylation element-binding protein CPEB. EMBO/EMBL symposium 'The complex life of mRNA', 2012 年 10 月 7-10 日 (ドイツ、ハイデルベルク)
8. Hashimoto, Y., Hosoda, N, Datta, P., Alnemri, ES., Hoshino, S. : Translation termination factor eRF3 is targeted for caspase-mediated proteolytic cleavage and degradation during DNA damage-induced apoptosis. EMBO/EMBL symposium 'The complex life of mRNA', 2012 年 10 月 7-10 日 (ドイツ、ハイデルベルク)
9. 尾上耕一、市川史、星野真一 : 非正準ポリ(A)ポリメラーゼ PAPD7 の新規アイソフォームの同定と機能解析、第 14 回日本 RNA 学会年会、2012 年 7 月 18-20 日 (仙台)
10. 尾上耕一、細田直、船越祐司、星野真一 : 癌抑制遺伝子産物 Tob による転写後の c-myc 遺伝子発現調節機構、第 58 回日本薬学会東海支部大会、2012 年 7 月 9 日 (静岡)
11. 橋本芳史、細田直、星野真一 : 翻訳終結因子 GSPT/eRF3 のカスパーゼ依存的切断の生理的意義の解析、第 76 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム、2012 年 5 月 26 日 (岡崎)
12. 尾上耕一、細田直、船越祐司、星野真一 : 癌抑制遺伝子産物 Tob による c-myc 遺伝子の発現調節機構、第 132 回薬学会年会、2012 年 3 月 29 日 (札幌)
13. 星野真一 : mRNA3' 末端プロセッシングを標的とした遺伝子発現制御・RNA 品質管理機構の解明、平成 23 年度新学術領域研究『RNA 制御学』班会議、2012 年 1 月 6-7 日 (神戸)
14. T. Hirose Multiple steps required for construction of nuclear paraspeckle on the specific long noncoding RNAs. 日本分子生物学会年会 横浜、2011. 12. 16
15. 廣瀬哲郎 非コード RNA の細胞内構造構築機能と疾患との接点 第 84 回日本生化学会大会シンポジウム 京都、2011. 9. 21
16. 廣瀬哲郎 機能性 RNA 研究の進歩と新たな創薬アプローチに向けた将来展望、第 103 回薬事エキスパート研修会 東京、2011. 9. 16
17. 杉山遥、成瀬貴文、細田直、星野真一 : PAM2 モチーフ含有タンパク質 USP10 のストレス顆粒形成に果たす役割、第 57 回日本薬学会東海支部大会、2011 年 7 月 9 日 (名古屋)
18. 田中麻記子、細田直、星野真一 : テロメラーゼ RNA (TLC1) の成熟化機構の解明、第 57 回日本薬学会東海支部大会、2011 年 7 月 9 日 (名古屋)
19. Hirose, T. The building process of nuclear paraspeckles on the specific long noncoding RNAs. 第 63 回日本細胞生物学会札幌、2011. 6. 29
20. Ogami K, Hosoda N, Funakoshi Y, Hoshino S: Anti-proliferative protein Tob negatively regulates c-myc oncogene expression by accelerating mRNA deadenylation, RNA 2011 (6th annual meeting)

of the RNA society), 2011年6月14日(京都)

21. Ideue, T., Adachi, S., Naganuma, T., Natsume, T., Hirose, T. U7 snRNP acts to repress histone gene transcription during cell cycle arrest through its new component, hnRNP UL1 RNA2011, Kyoto, 2011.6.14

22. Kawaguchi, T., Naganuma, T., Sasaki, YF., Hirose, T Functional analysis of SWI/SNF chromatin remodeling complexes in nuclear paraspeckle formation. RNA2011, Kyoto, 2011.6.14

23. Naganuma, T., Nakagawa, S., Kawaguchi, T., Aoki, K., Sasaki, YF., Goshima, N., Hirose, T MEN β Noncoding RNA-dependent and -independent Steps Required for Nuclear Paraspeckle Formation RNA2011, Kyoto, 2011.6.15

24. Naganuma, T., Sasaki, YF., Goshima, N., Hirose, T Alternative 3' end processing of nuclear-retained long noncoding RNAs required for subnuclear body formation. RNA2011, Kyoto, 2011.6.15

25. Hirose, T. Nuclear body formation on the specific long noncoding RNAs. Tokyo RNA Club the 5th meeting, Tokyo, 2011.6.13

26. 尾上耕一、細田直、船越祐司、星野真一：癌抑制遺伝子産物 Tob は癌原遺伝子 c-myc の発現を負に制御する、第 131 回薬学会年会、2011年3月31日(静岡)

27. 橋本芳史、細田直、星野真一：カスパーゼによる翻訳終結因子 eRF3 の分解と翻訳抑制、第 131 回薬学会年会、2011年3月30日(静岡)

28. 星野真一：mRNA3' 末端プロセッシングを標的とした遺伝子発現制御・RNA 品質管理機構の解明、平成 22 年度新学術領域研究『RNA 制御学』班会議、2011年1月6-7日(京都)

29. 長沼孝雄、中川真一、青木一真、五島直樹、佐々木保典、廣瀬哲郎、核内構造構築に必要な noncoding RNA の選択的 3' 末端プロセッシングの分子機構 日本分子生物学会年会神戸、2010.12.7

30. 川口哲哉、長沼孝雄、佐々木保典、廣瀬哲郎、核内パラスペックルに局在するクロマチン再構築因子の解析 日本分子生物学会年会神戸、2010.12.7

31. 谷川明恵、横井崇秀、佐々木保典、廣瀬哲郎、パラスペックル構造体を介して制御される核内繫留 mRNA の解析 日本分子生物学会年会神戸、2010.12.7

32. 廣瀬哲郎、Noncoding RNA とタンパク質の特異的相互作用による核内構造体形成過程 日本分子生物学会年会ワークショップ神戸、2010.12.8

33. 迫田絵里、光山統泰、浅井潔、廣瀬哲郎、エクソソームによって分解される二次構造保存ゲノムシnten領域由来非コード RNA 群の解析 日本分子生物学会年会神戸、2010.12.7

34. 井手上賢、足達俊吾、夏目徹、廣瀬哲郎、U7 snRNP 新規構成タンパク質によるヒストン遺伝子の転写抑制機構 日本分子生物学会年会神戸、2010.12.7

35. Hirose, T. Emerging functions of “modern” and “classical” noncoding RNAs in mammalian cells. 4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2010) Okazaki, 2010.12.1

36. Harashima, A., Toraya, T., Suzuki, M., Yamamoto, M., Hirose, T., Yamazaki, F., Nakamura, S., Kibata, M. Rapid protein production of immunomodulatory chemokine, RANTES, in a multifunctional T cell subset, Tchreg, is coupled with 3' -UTR-mediated mRNA stabilization. Kobe, 2010.12.7

37. 星野真一：癌抑制遺伝子産物 Tob における mRNA 分解開始調節の分子メカニズム、“GCOE 特別セミナー”(招待講演) 東京大学医科学研究所、2010年11月16日(東京)

38. 川口哲哉、長沼孝雄、佐々木保典、廣瀬哲郎、核内パラスペックルに局在するクロマチン再構築因子の解析 RNA フロンティアミーティング 2010 裾野、2010.9.27

39. Hirose, T. How do “Architectural” Noncoding RNAs act in nuclear body construction? RiboClub Annual Meeting 2010, Sherbrook, Canada 2010.9.21

40. Hosoda N, Funakoshi Y, Yamagishi R, Ogami K, Hoshino S (発表者): Anti-proliferative protein Tob negatively regulates CPEB3 target by recruiting Caf1 deadenylase. Cold Spring Harbor Meeting “Translational control”, 2010年9月14日 (New York, USA)
41. 廣瀬哲郎、ゲノムから生み出される非コード RNA 群の機能解析、第 22 回高遠シンポジウム、高遠、2010. 8. 20
42. Hirose, T. Emerging roles of noncoding RNAs that diversify genomic functions. International symposium on biodiversity sciences 2010, Nagoya, 2010. 8. 2
43. Hirose, T. Emerging roles of long noncoding RNAs in gene expression and intracellular organization. CBRC2010, Tokyo, 2010. 7. 30
44. 星野真一: RNA のプロセッシングと品質管理 (オーバービュー)、第 12 回日本 RNA 学会年会、2010 年 7 月 28 日 (東京)
45. 尾上耕一、細田直、船越祐司、星野真一: 癌抑制遺伝子産物 Tob は Ras-MAPK シグナルの下流で c-myc mRNA の安定性を直接制御する、第 12 回日本 RNA 学会年会、2010 年 7 月 28 日 (東京)
46. 橋本芳史、細田直、星野真一: アポトーシス時における翻訳終結因子 eRF3 を標的とした翻訳制御、第 12 回日本 RNA 学会年会、2010 年 7 月 28 日 (東京)
47. 成瀬 貴文、的場 洋子、細田 直、星野真一: 脊髄小脳変性症の原因遺伝子 Ataxin-2 がストレス顆粒形成に果たす役割、第 12 回日本 RNA 学会年会、2010 年 7 月 27 日 (東京)
48. 井手上賢、足達俊吾、夏目徹、廣瀬哲郎、U7 snRNP 新規構成タンパク質による DNA 複製阻害にตอบสนองしたヒストン遺伝子転写抑制機構、第 12 回日本 RNA 学会年会、東京、2010. 7. 27
49. 長沼孝雄、中川真一、青木一真、五島直樹、佐々木保典、廣瀬哲郎、核内構造体 noncoding RNA の選択的プロセッシング制御機構、第 12 回日本 RNA 学会年会、東京、2010. 7. 27
50. 谷川明恵、横井崇秀、佐々木保典、廣瀬哲郎、パラスペックル構造体によって制御される核内繫留 mRNA の解析、第 12 回日本 RNA 学会年会、東京、2010. 7. 27
51. 川口哲哉、長沼孝雄、佐々木保典、廣瀬哲郎、核内パラスペックルに局在するクロマチンリモデリング因子の解析、第 12 回日本 RNA 学会年会、東京、2010. 7. 27
52. 青木一真、佐野美穂、原島哲、廣瀬哲郎、胸腺特異的 ncRNA Thy-ncR1 による MFAP4 mRNA の新規安定化制御、第 12 回日本 RNA 学会年会、東京、2010. 7. 27
53. 岡本淳志、細田直、星野真一: 酵母プリオン [Psi+] の表現型解析から見出した翻訳終結因子 eRF3 の新規機能、日本薬学会東海支部大会、2010 年 7 月 3 日 (岐阜)
54. 堀川桂、細田直、星野真一: No go decay (NGD) による mRNA 品質管理機構の解析、日本薬学会東海支部大会、2010 年 7 月 3 日 (岐阜)
55. Tano, K., Okada, T., Shibafuji, J., Masuo, Y., Randeep, R., Mizuno, T., Ijiri, K., Hirose, T., Akimitsu, N. MALAT-1 noncoding RNA Regulates Cell Mobility by Modulating Gene Expressions. 75th Cold Spring Harbor Symposium, NY, USA, 2010. 6. 2
56. Naganuma, T., Nakagawa, S., Kawaguchi, T., Aoki, K., Sasaki, YF., Goshima, N., Hirose, T. Alternative 3' end processing of long noncoding RNAs is the underlying regulatory mechanism of nuclear paraspeckle organization. RNA2010, Seattle, USA, 2010. 5. 26
57. Naganuma, T., Nakagawa, S., Tanigawa, A., Sasaki, YF., Goshima, N., Hirose, T. Roles of Noncoding RNAs in Formation and Function of Nuclear Paraspeckles 19th CDB meeting: RNA Sciences in Cell and Developmental Biology, Kobe, 2010. 5. 12
58. Ideue, T., Hirose, T. Novel function of U7 snRNA in transcriptional repression of histone gene upon DNA replication arrest. 19th CDB meeting: RNA Sciences in

Cell and Developmental Biology, Kobe, 2010. 5. 12

59. 廣瀬哲郎、長鎖 noncoding RNA の新機能と疾患との接点の探索、第 307 回 CBI 学会研究講演会、東京、2010. 4. 12

60. 廣瀬哲郎、機能性 RNA の生体機能を利用した新しい創薬基盤の開拓、産総研ライフサイエンス分野シンポジウム、東京、2010. 4. 16

61. 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）オーガナイザー兼シンポジスト

62. 星野真一：mRNA3'末端ポリ A 鎖を標的とした遺伝子発現制御・RNA 品質管理機構の解明、平成 21 年度 新学術領域研究『RNA 制御学』班会議、2010 年 1 月 8-9 日（神戸）

63. 齊藤修平、谷口裕子、細田直、星野真一：ナンセンス変異を有する異常 mRNA の分解機構（NMD）の解明、第 8 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2009、2009 年 11 月 14 日（名古屋）

64. 星野真一：mRNA3'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）

65. 星野真一：mRNA3'末端ポリ A 鎖を標的とした遺伝子発現制御、北大農学部公開セミナー（招待講演）、2009 年 9 月 18 日（札幌市）

66. 細田直、星野真一：mRNA 品質管理機構に置ける G 蛋白質 eRF3 の役割、特定領域研究「G 蛋白質シグナル」研究班会議、2009 年 9 月 10 日（千葉）

67. 廣瀬哲郎、ゲノムの暗黒物質：ノンコーディング RNA の新たな機能について、神奈川科学技術アカデミーコース、川崎、2009. 9. 15

68. 長沼孝雄、永井美智、五島直樹、佐々木保典、廣瀬哲郎、MEN ϵ/β と新規構成タンパク質によるパラスペックル構造体の構築、第

11 回日本 RNA 学会年会 新潟、2009. 7. 22

69. 谷川明恵、横井崇秀、佐々木保典、廣瀬哲郎、パラスペックル構造体によって制御される核内留置 mRNA の解析、第 11 回日本 RNA 学会年会 新潟、2009. 7. 21

70. 北尾紗織、廣瀬哲郎、Cajal body に局在する RNA 分子種の解析、第 11 回日本 RNA 学会年会 新潟、2009. 7. 21

71. 井手上賢、廣瀬哲郎、細胞周期の G1 期における U7 snRNA によるヒストン遺伝子群の転写抑制、第 11 回日本 RNA 学会年会 新潟、2009. 7. 21

72. 青木一真、佐野美穂、原島哲、廣瀬哲郎、未成熟 T 細胞株特異的ノンコーディング RNA Thy-ncR1 の解析、第 11 回日本 RNA 学会年会新潟、2009. 7. 21

73. 水野利恵、宮川隆、中村陽、井尻憲一、廣瀬哲郎、秋光信佳、長鎖ノンコーディング RNA である MALAT-1 が核スペックルへ局在化する機構の解析、第 11 回日本 RNA 学会年会新潟、2009. 7. 21

74. 谷英典、井尻憲一、廣瀬哲郎、秋光信佳、核局在型ノンコーディング RNA である MALAT-1 の分解に関する研究、第 11 回日本 RNA 学会年会 新潟、2009. 7. 21

75. 山岸良多、細田直、岩松明彦、星野真一：癌抑制遺伝子 BTG の生理的役割の解析、日本薬学会東海支部大会、2009 年 7 月 11 日（名古屋）

76. 成瀬貴文、的場洋子、細田直、星野真一：脊髄小脳変性症の原因遺伝子 Ataxin-2 の生理的役割、日本薬学会東海支部大会、2009 年 7 月 11 日（名古屋）

77. 橋本芳史、細田直、星野真一：ストレスによる翻訳終結因子 eRF3/GSPT1 プロセシングの分子機構、日本薬学会東海支部大会、2009 年 7 月 11 日（名古屋）

78. 星野真一：mRNA 3'末端プロセシングを標的とした遺伝子発現制御・RNA 品質管理機構の解明、文部科学省補助金 新学術領域研究「多様性と非対称性を獲得する RNA プログラム（RNA 制御学）」班会議、2009 年 2 月 24 日（名古屋）

79. 松本健、小島志保子、廣瀬松美、長野譲、重吉康史、星野真一、程肇：哺乳類時計遺伝子 Period1 の正と負の翻訳制御機構の解析、日本分子生物学会第 31 回／日本生化学会第 81 回合同大会、2008 年 12 月 9 日～12 日（神戸）

〔図書〕（計 16 件）

1. 長沼孝雄、廣瀬哲郎：核内構造体形成を司る長鎖 ncRNA、実験医学 29、1736-1742 (2011)

2. 尾上耕一、星野真一：mRNA 分解研究と創薬、日本薬理学雑誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 136 : 150-154 (2010)

3. Hirose, T., Emerging roles of noncoding RNAs in subcellular architecture and gene expression. **RNA technologies & Their applications**, 370-386 Springer (2010).

4. 廣瀬哲郎：明らかになってきたエピゲノム制御における RNA の役割、医学のあゆみ 235 : 1013-1018 (2010)

5. 廣瀬哲郎：non-coding RNA から機能性 RNA へ：医療応用への新たな展開、実験医学 28 : 164-170 (2010)

6. 長沼孝雄、廣瀬哲郎：ノンコーディング RNA の機能単位、実験医学 28 : 30-36 (2010)

7. 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)

8. 佐々木保典、廣瀬哲郎：ncRNA を特徴付ける細胞内挙動と機能、細胞工学 28 : 138-141 (2009)

9. 井手上賢、廣瀬哲郎：核内局在 RNA の簡便で効率の良いノックダウン法、実験医学 28 : 97-101 (2009)

10. 北尾紗織、廣瀬哲郎：核内の RNA 顆粒構造とその生理機能、蛋白質核酸酵素 54 : 2127-2132 (2009)

11. 日野公洋、廣瀬哲郎：snoRNA による選択的スプライシングの調節、蛋白質核酸酵素 54 : 2049-2054 (2009)

12. 日野公洋、廣瀬哲郎：snoRNA 異常疾患、遺伝子医学 MOOK15 号「最新 RNA と疾患研究」：85-90 (2009)

13. 日野公洋、廣瀬哲郎：snoRNA の機能異常による疾患、Bio Clinica 24 : 46-51 (2009)

14. 廣瀬哲郎：眠りから覚めた RNA -基礎の基礎-、細胞工学 28 : 110-115 (2009)

15. 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)

16. 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)

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 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

(2)研究分担者

廣瀬 哲郎 (HIROSE TETUROU)

産総研・バイオメディシナル・研究チ
ーム長

研究者番号：30273220