様式 C-7-2

自己評価報告書

平成　21 年　4 月　23 日現在

研究種目： 若手研究 B
研究期間：　2006　～ 2009
課題番号：18790766
研究課題名（和文）
ダウン症発症における SIM 遺伝子発現機構と SIM 蛋白質相互作用ネットワークの解明
研究課題名（英文）
Analysis of SIM gene expression and SIM protein interaction in Down syndrome
研究代表者
八巻　明子（Yamaki Akiko）
杏林大学・保健学部・講師
研究者番号：40296546

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学
キーワード：ダウン症、SIM2、プロモーター、転写因子

１．研究計画の概要
(1)ダウン症関連領域 21 番染色体長腕 q22.2 上に座位するヒト SIM2 遺伝子のプロモーター解析を行い、SIM2 遺伝子の転写には c-myb, c/EBP 転写因子結合部位が重要であることを明らかにした。近年、SIM2 タンパクのスプライシングバリアントが単離され機能が異なることが報告され、SIM2 遺伝子発現を制御する転写因子群が異なる可能性が示唆される。これに伴い、SIM2 タンパクのパートナー分子と推測されている ARNT、ARNT2 との二量体形成への影響や標的遺伝子転写調節機構の変化について検討する。SIM2 を中心として発現調節機構のネットワーク、タンパクの相互作用を明らかにすることで、SIM2 遺伝子発現の転写制御機構とダウン症発症機構についての分子機構の解明を目指す。
(2)SIM 蛋白質とヘテロダイマーを形成するパートナーとして ARNT 及び ARNT2 は知られているが、新規のパートナーとして bHLH-PAS 転写因子ファミリーに属する体内時計の調節を司る BMAL1 との相互作用について検討した。

２．研究の進捗状況
(1)種々の細胞株からの RNA を抽出し RT-PCR 法による発現パターンの解析を行った。SIM2L および SIM2S の発現パターンが異なる乳がん、膵臓がんおよび脳腫瘍由来の細胞株を同定し、それらを用いてルシフェラーゼアッセイを用いたプロモーター解析を行った結果、細胞株によるプロモーター活性の差がみられた。
(2) SIM2 と BMAL1 は相互に共沈し、SIM2 蛋白質の核移行シグナルを欠失した時に BMAL1 との相互作用の減弱が確認された。

３．現在までの達成度
④遅れている。
(理由)
SIM2 タンパクのスプライシングバリアント発現パターンの異なる細胞株の選定が計画以上に早かったが、期間中産休育休による中断および異動が重なったため。

４．今後の研究の推進方策
(1) SIM2L および SIM2S の転写発現調節に関わる因子の同定を細胞株から抽出した核タンパク質を用いゲルシフトアッセイやクロマチン沈降アッセイ法などにより解析を行う。
(2)bHLH-PAS 転写因子ファミリーに属する転写因子 BMAL1 のパートナーとしての SIM タンパクの確立のために二量体形成ドメイン部位の決定を欠失変異体との相互作用確認をウエスタン法や免疫沈降法を用い行う。

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１件）
Satoko Asai, Akiko Yamaki, Jun Kudoh, Nobuyoshi Shimizu, Yoshiko Shimizu Analysis of the promoter region of human placenta-specific *DSCR4* gene Biochimica et Biophysica Acta 1779. 40-50. 2008　査読有

〔学会発表〕（計１件）
清水淑子、八巻明子、池田正明、工藤純、清水信義　bHLH-PASファミリー転写因子SIM1、SIM2 は体内時計タンパク質BMAL1 と相互作用する　第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会年会（横浜）ポスター発表 (2007)

〔図書〕（計 0 件）

○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〕