

平成 25 年度 学内研究助成金 研究報告書

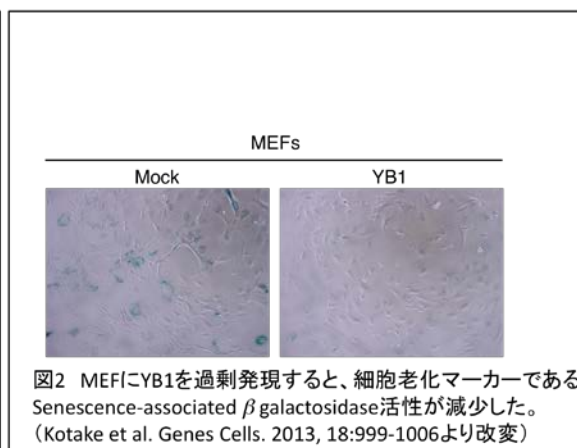
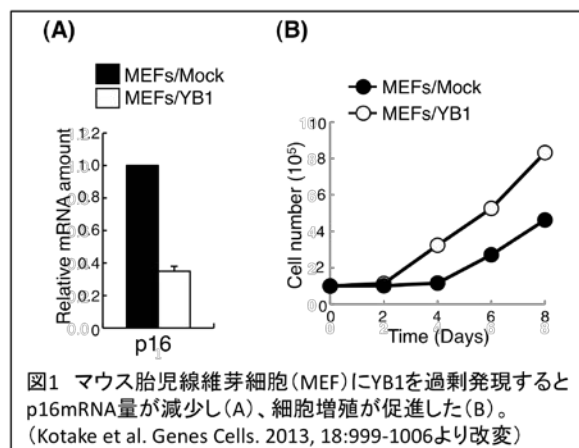
研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	癌抑制遺伝子を制御する新規長鎖非コード RNA の作用メシナリーの解明	
研究者所属・氏名	研究代表者：神武 洋二郎 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

長鎖非コード RNA (long non-coding RNA: lncRNA) は、キャップ構造やポリ A 鎖など、mRNA とよく似た構造を持つ非コード RNA であり、最近の研究により、ヒトで 1 万種類以上存在することが報告された。しかしその機能はほとんど不明である。そこで本研究では、申請者が見出した新規 lncRNA の作用メシナリー及び癌化に関与するか等、その生理機能を明らかとすることを目的とした。

2. 研究経過及び成果

我々はこれまで、高解像度タイリングアレイ解析を用いた網羅的解析により、複数の推定 lncRNA を同定した。その中の一つの lncRNA が、骨肉腫細胞の増殖を促進する機能をもつことを見出した。本研究の結果、この lncRNA は、活性型 H-Ras 変異体の過剰発現により、発現量が増加することが明らかとなった。また興味深いことに、この lncRNA はがん抑制遺伝子産物である p53 タンパクの安定化を促進する機能を持つことが示唆された。一方、我々は p53 の発現を抑制する RNA 結合タンパク YB1 が、CDK インヒビター p16 の転写を抑制することを見出した。マウス胎児線維芽細胞に YB1 を過剰発現すると p16 転写が抑制され (図 1)、細胞老化が抑制された (図 2)。この YB1 は RNA だけでなく、DNA と結合し、転写因子として機能することが分かっている。Chromatin immunoprecipitation assay の結果、YB1 が p16 プロモーターに結合することが分かった。さらに p16 プロモーター領域の DNA をクローニングし、ルシフェラーゼ遺伝子上流に結合させたプラスミドを作成し、試験管内で、YB1 の p16 プロモーター活性への影響を検討する実験系を確立した。この実験系を用いた解析により、YB1 は p16 プロモーター活性を抑制する機能を持つことが明らかとなった。これらの結果から、YB1 は p16 プロモーターに直接結合し、転写を抑制することにより、細胞老化を抑制する機能を持つことが明らかとなった。以上の結果から、p53 を制御する lncRNA と YB1 が、細胞の増殖制御に深く関わっていることが考えられた。



3. 本研究と関連した今後の研究計画

今後、我々が同定した新規 lncRNA の発現制御機構を明らかとする。具体的には、そのプロモーター解析を行うことにより、転写制御因子を同定し、どのような細胞内シグナルにより転写が制御されているかを解明する。また、細胞増殖における lncRNA と YB1 との関連を明らかとする。さらに、がん臨床検体や遺伝子改変動物を用いて、lncRNA とがん化との関連を解析する。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Genes to cells	雑誌	掲載予定
Cellular and Molecular Life Sciences	雑誌	2013年12月
Genes to cells	雑誌	2013年11月
日本農芸化学会 2014年大会	口頭	2014年3月29日
第36回日本分子生物学会年会	口頭	2013年12月29日
第50回化学関連支部合同九州大会	口頭	2013年7月6日