

ID No.	225
研究課題名	mRNA 分解機構が肝臓形成、および肝疾患に与える影響の解析
研究代表者	鈴木 亨（沖縄科学技術大学院大学・グループリーダー）
研究組織	
受入教員	鐘ヶ江 裕美（東京大学医科学研究所・助教）
研究分担者	高橋 明格（沖縄科学技術大学院大学・研究員）
研究報告書	
<p>マウス CNot3 遺伝子をクローニングして、野生型、及び変異型 CNOT3 を発現する組み換えアデノウイルスの作製を行った。</p> <p>また、Cre 組み換え酵素を発現するアデノウイルスも調製し、マウス繊維芽細胞で CNOT3 遺伝子を体細胞遺伝子組み換えによって欠損させる実験を行った。CNOT3 遺伝子欠損細胞は、各種細胞死を抑制する阻害剤の実験からネクローシスを起こすことを見出した。さらにマイクロアレイ解析から数多くの遺伝子転写産物(mRNA)が安定化していることを発見した。その安定化には CCR4-NOT 複合体が機能を失うことで mRNA の polyA 鎖を短縮できなくなったことに原因があることも突き止めた。CNOT3 欠損細胞にレトロウイルスを用いて野生型 CNOT3 を再発現させると細胞死、mRNA の異常安定化の表現型が改善した。各種変異型 CNOT3 の発現では改善がみられなかった。また、ネクローシス誘導に関する遺伝子が発現上昇・安定化していることも見出し、それらの遺伝子の発現を抑制することで、CNOT3 欠損細胞のネクローシスが誘導されなくなることを確認した。</p> <p>マウス個体でもネクローシスが観察される組織があるため、同様の効果が観察されるかどうかを調べるための実験を進めている。導入が必要な時期が生後 2 週間ほどの個体であるため、使用ウイルス量の詳細な検討を行っている。</p>	