

ID No.	2010
研究課題名	肝臓疾患・恒常性維持における mRNA 分解機構の意義
研究代表者	高橋 明格 (沖縄科学技術大学院大学・研究員)
研究組織 受入教員 研究分担者	斎藤 泉 (東京大学医科学研究所・教授) 鈴木 亨 (沖縄科学技術大学院大学・グループリーダー)
研究報告 mRNA 発現調節は生体臓器・細胞の機能恒常性の維持に重要な役割を担う。mRNA 発現量は転写と mRNA 分解により制御されている。我々は mRNA 分解の開始ステップである poly(A) 鎖の短縮を担う、脱アデニル化酵素複合体 CCR4-NOT 複合体に着目し、mRNA 分解の肝臓における重要性・特異的標的 mRNA の分解機構の解明を目指した。これまでの研究の中で、Cnot3 や本複合体の足場タンパク質 Cnot1 を肝臓で完全に欠損させたマウスの表現型解析を行い、異常な形態の核、アポトーシスを起こしている細胞と分裂期異常を示す細胞の増加を明らかにし、正常な肝臓の機能そのものが破綻している事を見いだした。さらに、Cnot3, Cnot1 欠損肝臓の遺伝子発現解析により、胎児期の肝臓でのみ発現する遺伝子や細胞死に関わる遺伝子群の発現上昇がみられた。平成28年度は、このマウス表現系を検証し、脱アデニル化が肝臓組織の恒常性を維持する分子基盤を明らかにするため、東京大学医科学研究所遺伝子解析施設・斎藤先生に標的 mRNA の shRNA や CCR4-NOT 複合体の構成因子を発現する組み換えアデノウィルスをご作製頂き、マウス個体への投与を行った。投与条件等のさらなる検討が必要であるが、脱アデニル化の肝臓恒常性維持への寄与、その重要な標的遺伝子の選定が達成できた。今後さらなる研究を進めることで、詳細な分子基盤、劇症肝炎等の肝臓疾患への関与を明らかにできると考えられる。	