

平成 28 年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	NEAT1 ノンコーディング RNA の生理機能解明	
新規・継続の別	新規 ・ 継続	
研究代表者	所属	北海道大学大学院薬学研究院
	職名・氏名	教授・中川 真一
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・廣瀬哲郎
研究目的 (300 字程度)	<p>Neat1 ノンコーディング RNA (lncRNA)は、細胞核内でパラスペックル構造体の骨格として機能し、制御タンパク質の機能を調節する重要な機能をもつ。これらの lncRNA 機能は、ウイルス感染応答、発癌や神経変性疾患、さらには器官形成に関わることが明らかになっている。本共同研究では、Neat1 lncRNA の機能を明らかにするために、Neat1 中に潜む新規な機能エレメントとタンパク質との相互作用の重要性を、癌関連細胞とマウス個体を用いて解析し、Neat1 の作用機序を明らかにすることによって、新しい感染応答や疾患発症機構の解明に役立てることを目的とする。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>Neat1 には約 3 kb の短いアイソフォーム Neat1_1 と約 20 kb の長いアイソフォーム Neat1_2 が存在するが、核内構造体パラスペックルの骨格として機能するのは Neat1_2 のみである。Neat1_1 と Neat1_2 は選択的な転写終結によって制御されており、Neat1_1 の下流直下にあるポリ A 付加シグナルが使われた場合は Neat1_1 が、そのシグナルが読み飛ばされた場合は Neat1_2 がつくられる。生体内の多くの組織ではこのポリ A シグナルが活性化されているために Neat1_1 のみが作られ、Neat1_2 の発現がほとんど見られない。そこで、このシグナルを欠失させることで Neat1_2 を過剰発現させ、生体内でパラスペックルを過形成させたときの表現型の観察を行った。CRISPR-Cas9 を用いてポリ A 付加シグナルに変異を入れたマウスにおいては、Neat1_2 の発現の上昇が見られ、実際にパラスペックルの大きさが大きくなることが明らかとなった。また、予備的な組織学的観察を行ったところ、唾液腺などの組織において、コントロールの個体とは異なる組織像が見られた。これらの観察から、パラスペックルの過形成によって正常な組織形成が阻害を受けることが明らかとなった。</p> <p>また、パラスペックルがこれらの生理機能を発揮する分子メカニズムを詳細に明らかにするために、超解像顕微鏡を用いてこの核内</p>	

	<p>構造体の内部微細構造観察を行った。その結果、パラスペックルは特徴的な core-shell 構造を持つことが明らかとなった。また、新規パラスペックル構成因子を明らかにするためにパラスペックルを精製して中に含まれる RNA 成分を次世代シーケンサーを用いて解析した結果、AG 配列に富む RNA が含まれていることがわかった。</p>
<p>成果</p>	<p><b>【学会報告】</b>  <b>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</b>          Shinichi Nakagawa, Observation of nuclear bodies using super-resolution microscopy. Molecular Biology Society of Japan, Yokohama, 1st Dec. 2016          Shinichi Nakagawa (RNA Biol., Facult. Pharm., Hokkaido Univ.)</p> <p><b>【論文発表】</b>  <b>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</b>          West JA, Mito M, Kurosaka S, Takumi T, Tanegashima C, Chujo T, Yanaka K, Kingston RE, Hirose T, Bond C, Fox A, Nakagawa S. Structural, super-resolution microscopy analysis of paraspeckle nuclear body organization. J Cell Biol 214 ( 2016), 817-30.</p> <p><b>【新聞報道】</b></p>