平成 30 年度 共同研究報告書

研究区分		
研究課題		ノンコーディング RNA による生体制御機構
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
概要 (100～150 字程度)	Neat1の短いアイソフォーム Neat1_1の生成に必要なポリ A 付加シグナルを欠損するマウスを作製し、その詳細な解析を行った。その結果、このマウスには顕著な異常は見られないこと、組織によって Neat1_1と Neat1_2のアイソフォームスイッチ機構が異なることが明らかとなった。	
研究目的 (300 字程度)	NEAT1 は、全長 20 kb にも及ぶ巨大な長鎖ノンコーディング RNA(ncRNA)で、パラスペックルと呼ばれる核内構造体の骨格因子として働いている。Neat1 のノックアウトマウスはパラスペックルを欠損し、妊孕性の著しい低下や乳腺の形成不全など多岐にわたる異常を示すほか、培養細胞を用いた実験により、Neat1 の発現異常がウイルス応答の異常や前立腺癌の転移能の増加を引き起こすことも報告されている。本研究では、Neat1 及びパラスペックルの作用機序をさらに詳細に明らかにするため、RNA 生体機能分野において同定された Neat1 の作動エレメント (機能モチーフ配列) の変異マウスを作製し、その表現型を解析することを目的としている。	
研究内容・成果 (1000 字程度)	Neat1 には Neat1_1 と Neat1_2 の 2 つのアイソフォームが存在するが、生体内では Neat1_2 を発現する細胞はごく一部で、ほとんどの細胞は Neat1_1 を主に発現している。Neat1_1 は上流側 3 kb に位置するポリ A 付加シグナルによって生成されるのに対し、Neat1_2 はこのポリ A 付加シグナルがリードスルーされ、17 kb 下流にある RNaseP 切断シグナルによって生成される。このようなアイソフォームスイッチの生理的な意義を調べるために、Neat1 のポリ A 付加シグナルを欠損するマウスを作製した。このマウスの詳細な表現型解析を行ったところ、ポリ A 付加シグナル欠損マウスでは Neat1_1 の発現は完全に消失していたものの、組織学上の異常は見られなかった。また、Neat1_1 の消失に伴い Neat1_2 の発現が著しく上昇する組織は小腸の粘膜上皮を始めとする一部の組織に限られ	

	<p>ることも明らかとなった。これらの観察事実から、Neat1_1 と Neat1_2 のアイソフォームの切り替えスイッチが組織ごとに異なることが予想された。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】 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</p>
	<p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと Nakagawa S, Yamazaki T, Hirose T. (2018) Molecular dissection of nuclear paraspeckles: towards understanding the emerging world of the RNP milieu. Open Biol. 8(10). pii: 180150 IF: 3.286</p>
	<p>【新聞報道】</p>