

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		炎症誘導に関連する転写制御機構の解明		
新規・継続の別		新規 継続		
研究代表者	所属	横浜市立大学 大学院医学研究科 分子生物学分野	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授・高橋 秀尚		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	横浜市立大学 大学院医学研究科 分子生物学分野	/	/
	職名・氏名	助教・鈴木秀文		○
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名			
概要 (100～150字程度)		IL-6 アンブ活性化は、T細胞性炎症反応時の非免疫細胞において誘導され、慢性炎症疾患における免疫細胞の集積や活性化を促す。本課題では、IL-6 アンブ活性化時に作用する転写因子群の同定を通じて、慢性炎症に関連する転写制御機構の解明を目指す。		
研究目的 (300字程度)		慢性炎症は、さまざまな疾患との関連性が認められることから、より詳細な分子機構の解明が多くの病気に対する新規治療法に繋がると考えられる。申請者の研究室は転写制御機構の解析に長けており、転写制御因子の生理的機能を数多く明らかにしてきた。今年度は、村上博士が研究する IL-6 アンブ活性化を介する炎症誘導における転写制御機構について詳細な解析を行い、論文化を目指す。IL-6 アンブは炎症性サイトカインの IL6 と転写活性化因子の STAT3 により協同的に駆動される炎症応答であり、IL-6 駆動の継続的な炎症増副作用をもたらす。したがって、IL-6 アンブの転写機構の解明を通じて、慢性炎症の持続や増幅に関する分子メカニズムの一端を解明できるのではないかと考える。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		分子神経免疫学分野で IL-6 アンブ誘導時において転写制御機構がどのように変化するかを試験管内にて解析し、変化がある場合は、変異マウスを導入して村上博士が持つ多発性硬化症、関節リウマチ、皮膚炎などの慢性炎症モデルや癌モデルを誘導し、炎症状態についての表現型解析をマクロトームなどの機器も利用して行う。 研究代表者らは今年度内に、複製依存的ヒストン遺伝子の転写制御における Med26 遺伝子の役割の解明に取り組んだ。Med26 はメディエーター複合体の構成要素で、2 つの異なる伸長因子複合体、super elongation complex (SEC)および little elongation complex (LEC)と相互作用し、RNA ポリメラーゼ II の転写速度を調節することで様々な遺伝子発現の制御を行っている。LEC は Med26 とともに、核内低分子 RNA(SnRNA)や複製依存的ヒストン(RDH)の遺伝子発現における、ポリ		

	<p>アデニル化を行わない転写後プロセッシングに関与する。研究代表者らは、Med26 と LEC の相互作用がカハール体(CB)と Histone locus body(HLB)と呼ばれる2つの核内凝集体を近接させる作用を持つことを解明した。CB と HLB は各々が転写に関与する複合体を高度に集積しており、それらが互いに接することで転写伸長の再開及び 3' 末端の切断を促し、これらの過程を得てこのポリアデニル化を経由しない転写産物が生成することが判明した。</p> <p>IL-6 アンプ経路における炎症反応増幅に関与する転写因子の同定と転写制御機構の解明については、IL6-STAT3-NF<math>\kappa</math>B シグナル経路に関与する転写複合体の構成要素が判明してきているので、それらが IL6 遺伝子等の転写にどのようにかかわっているかについて今後解析していく予定である。</p> <p>期間内に Web 会議を2回開催した。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>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> <hr/> <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>Suzuki H, Abe R, Shimada M, Hirose T, Hirose H, Noguchi K, Ike Y, Yasui N, Furugori K, Yamaguchi Y, Toyoda A, Suzuki Y, Yamamoto T, Saitoh N, Sato S, Tomomori-Sato C, Conaway RC, Conaway JW, Takahashi H. The 3' Pol II pausing at replication-dependent histone genes is regulated by Mediator through Cajal bodies' association with histone locus bodies. Nat Commun. 2022 May 25;13(1):2905. IF:17.694</p> <p>Hirose T, Sugitani Y, Kurihara H, Kazama H, Kusaka C, Noda T, Takahashi H, Ohno S. PAR3 restricts the expansion of neural precursor cells by regulating hedgehog signaling. Development. 2022 Nov 1;149(21):dev199931. IF:6.862</p> <p>Kitamura K, Suzuki H, Abe R, Inohara H, Kaneda Y, Takahashi H, Nimura K. Dual function of SF3B2 on chromatin and RNA to regulate transcription in head and neck squamous cell carcinoma. Cell Biosci. 2022 Jun 17;12(1):92. IF:9.597</p> <p>Abe E, Yamashita A, Hirota K, Yamaji T, Azushima K, Urate S, Suzuki T, Tanaka S, Taguchi S, Tsukamoto S, Uehara T, Wakui H,</p>

Tamura K, Takahashi H. Angiotensin II type-1 receptor-associated protein interacts with transferrin receptor-1 and promotes its internalization. *Sci Rep.* 2022 Oct 17;12(1):17376. IF:4.997

Suzuki H, Furugori K, Abe R, Ogawa S, Ito S, Akiyama T, Horiuchi K, Takahashi H. MED26-containing Mediator may orchestrate multiple transcription processes through organization of nuclear bodies. *Bioessays.* 2023 Apr;45(4):e2200178. IF:4.653

【新聞報道】