

— セミナーのお知らせ —

脱アデニル化による mRNA 分解速度と合成活性の調節機構

講師： 高橋 明格 先生

(沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット)

日時： 2017年2月 2日(木) 15:00～17:00

場所： 薬学部・A棟2階・第二会議室(給湯室側)



mRNA の発現量は、転写合成と mRNA 分解により精密に制御されている。Poly(A) 鎖の短縮(脱アデニル化)は多くの mRNA 分解の開始ステップであり、適切な mRNA 分解に重要である。しかしながら、脱アデニル化が mRNA の発現量をどのように制御するかは未解明な部分が多い。本研究では、真核生物における脱アデニル化過程で、中心的な役割を担う CCR4-NOT 複合体の足場蛋白質 Cnot1 を欠損させたマウスを作成し、肝臓ならびに脂肪組織において、本複合体の機能を破綻させることで、脱アデニル化が mRNA の発現量制御機構ならびに生体機能に及ぼす影響を調べた。野生型の肝臓ならびに脂肪組織において、mRNA のバルク Poly(A) 鎖の長さの分布は、70 nt、250 nt にピークが見られた。Cnot1 欠損肝臓ならびに脂肪組織では、この内、70 nt のピークの減少と、250 nt のピークの上昇が見られたことから、CCR4-NOT 複合体を介した脱アデニル化はほぼすべての mRNA の poly(A) 鎖長の短縮に関わることが明らかとなった。この長い poly(A) 鎖の蓄積が mRNA 発現量に及ぼす影響を調べるため、包括的な遺伝子発現変動を RNA-seq により調べたところ、Cnot1 欠損組織では、高発現 mRNA の減少と低発現 mRNA の増加がみられた。続いて、mRNA 発現量の変動を説明するため、脱アデニル化が直接影響を与えると考えられる mRNA 半減期を網羅的に調べた。この結果、Cnot1 欠損肝臓では全体的な安定化が、Cnot1 欠損脂肪組織では不安定化が見られた。しかしながら、mRNA 分解速度の変化のみでは、mRNA 発現量の変化の全てを説明することが出来なかったため、我々はさらに、H3K4me3 抗体を用いた CHIP-seq による網羅的な転写活性解析を行った。この結果、Cnot1 欠損肝臓では転写活性総量の大きな変動は見られなかったが、Cnot1 欠損脂肪組織では転写活性総量の上昇がみられた。これらの結果を統合的に解析した結果、脱アデニル化の破綻が、組織依存的・mRNA 発現量依存的に mRNA 分解速度と合成速度を変化させ、mRNA 発現を変動させていることが明らかとなった。最後に、脱アデニル化の破綻が導く大規模な mRNA 発現変動がマウス個体に及ぼす影響を調べた。この結果、脂肪特異的 Cnot1 欠損マウスは全身性脂肪萎縮症を、肝臓特異的 Cnot1 欠損マウスは致死性肝炎を呈し、組織の機能そのものが破綻していることが明らかとなった。以上より、脱アデニル化は mRNA 分解速度と合成速度のバランス制御に重要であり、mRNA 発現量ならびに組織の恒常性の維持に必要な不可欠であることが示された。

連絡先： 稲田 利文 (遺伝子制御薬学分野)
TEL: 022-795-6874 E-mail: tinada@m.tohoku.ac.jp