

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		RNA メタボリズムがヒトゲノムの進化に果たす役割についての研究			
研究テーマ (欧文) AZ		The role of RNA metabolism in human genome evolution			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)イノウエ	名)ケン	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	井上	健	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	INOUE	KEN	研究機関名	国立精神・神経センター
研究代表者 CD 所属機関・職名		国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第2部 室長			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>ヒト遺伝子のイントロンには、選択的エクソンとなりうるものが塩基配列上予測される Alu 配列が数千個も存在するが、これらのうちほんのわずかしが実際にスプライシング変異体として遺伝子コード領域に取り込まれない。この防御的分子メカニズムは不明である。本研究では、我々は、mRNA 内の早期終止コドン認識し、この mRNA を選択的に破壊する mRNA 監視機構であるナンセンス介在分解機構(NMD)が、Alu 配列を含むスプライシング変異体(ASV)の転写後除去機構として機能しているのではないかと、いう仮説を検証した。</p> <p>まず、ヒト遺伝子のうち ASV の存在が確認されている21遺伝子を選択し、これらの発現レベルをヒトの成人および胎児の様々な臓器と2種の細胞株で検証したところ、ASV は一般的に非常に低い発現レベルに抑えられていることが明らかになった。次にこの細胞を用いて、NMD の阻害剤であるシクロヘキシミドの投与、あるいは NMD 関連因子である UPF1 に対する siRNA 投与によって NMD を抑制したところ、ASV の発現が増強したことから、ASV 発現に対して NMD が早期終止コドン依存性に関与していることが示唆された。一方で、いくつかの遺伝子では、この効果が観察されなかった。この所見は、もともと早期終止コドンを持たない ASV を有する <i>ADARB1</i> 遺伝子の Alu エクソンに NMD に感受性となるような早期終止コドンを導入しても、NMD を惹起しないことによっても確認された。</p> <p>次に、上記の実験で観察された ASV 発現レベルと NMD 抑制に対する感受性の大きさについて、予測プログラムにより得られたスプライス部位の強さや Alu エクソン内のスプライシング調節配列の数との関連性を調べたところ、ASV 発現における NMD への感受性の大きさは、遺伝子のスプライシング効率の影響を受ける可能性が示された。</p> <p>これらの結果より、NMD の生理的な機能の1つとして、ASV 発現を転写後に抑制することによりヒト細胞における遺伝子発現プロファイルのホメオスタシスが維持されているのではないかと考えられた。</p>					
キーワード FA	ナンセンス介在分解機構	Alu エクソン	ヒトゲノム		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Nonsense-mediated decay may serve as a post-transcriptional eliminator of Alu-containing splicing variants							
	著者名 ^{GA}	Takano K, Goto Y, Inoue K	雑誌名 ^{GC}	投稿中					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Although thousands of intronic *Alu* elements are predicted to become alternative exons, a very small fraction of them are actually incorporated into coding exons as splicing variants by an unknown genomic mechanism. Here we tested the hypothesis that nonsense-mediated mRNA decay (NMD), an mRNA surveillance system by which mRNAs containing premature termination codons (PTCs) are selectively detected and disrupted, can serve as a post-transcriptional eliminator of *Alu*-containing splicing variants (ASVs). Examination of the expression level of ASVs in 21 human genes revealed that ASVs are generally present as minor splice variants in multiple human tissues as well as in HeLa and SHSY-5Y human cell lines. Suppression of NMD in these cell lines resulted in an increase in the proportion of ASVs, suggesting an apparent role of NMD in the downregulation of ASV expression in PTC-dependent manner. This effect was not observed in some genes, as further demonstrated by a serial introduction of PTCs in naturally non-truncating ASV in the *ADARBI* gene that did not trigger NMD. Comparison of ASV expression level or the sensitivity to NMD inhibition with predicted strength of splice sites or the number of splicing regulatory elements of ASVs suggested that splicing efficiency may have some modifying effect on the NMD sensitivity level of ASV expression. Together, one of the physiological roles of NMD is post-transcriptional down-regulation of the ASV expression, probably orchestrating with other undetermined factors, to maintain the homeostasis of the gene expression profiles in human cells.