

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		マイクロ RNA 発現を制御する新規調節機構の同定			
研究テーマ (欧文) AZ		TDP-43 promotes microRNA biogenesis as a component of the Drosha and Dicer complexes			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) カワハラ	名) ユキオ	研究期間 B	2009 ~ 2011 年
	漢字 CB	河原	行郎	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	KAWAHARA	YUKIO	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学大学院医学系研究科・遺伝子機能制御学教室・特任准教授			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>マイクロ RNA は遺伝子発現を転写後レベルで調節することによって、細胞の発生・分化や固有の機能を制御している。また、マイクロ RNA の発現異常は、ガンや神経変性疾患など様々な病態に関与していることが示唆されており、個々のマイクロ RNA の発現調節機構の解明が、病態解明や治療法確立に必要である。このため本研究では、TDP-43 と呼ばれる筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭型認知症の病態に深く関与している RNA 結合蛋白質に着目し、マイクロ RNA 生成において果たす役割を解析した。</p> <p>その結果、TDP-43 は、核内でのマイクロ RNA 生成に必須の DGCR8 を含む Drosha 複合体と RNA 依存的かつ非依存的に結合し、特定の配列を認識することによって、この配列を含むマイクロ RNA 前駆体の生成を促進する機能を果たしていることを明らかにした。また、細胞質中に存在する TDP-43 は、細胞質でのマイクロ RNA 成熟に必須の Dicer 複合体と結合し、特定のマイクロ RNA の成熟を細胞質中でも促進する役割を果たしていることを解明した。更に、TDP-43 の発現をノックダウンした後、Neuro2a 細胞株に分化刺激を加えると、neurite の伸長が有意に抑制されるが、ここに TDP-43 が生成を制御するマイクロ RNA を共発現させると、この抑制が改善されることを見出した。この結果から、我々は TDP-43 をマイクロ RNA 発現調節因子として新規に同定し、この調節機構が神経細胞の発生・分化を制御していることを明らかにした。</p> <p>今後は、TDP-43 によるマイクロ RNA 発現調節機構が、ALS などの神経変性疾患の病態にどのように関与しているのか引き続き解析を行っていく予定である。</p>					
キーワード FA	マイクロ RNA	TDP-43	筋萎縮性側索硬化症	RNA 結合蛋白質	

(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}	TDP-43 promotes microRNA biogenesis as a component of the Drosha and Dicer complexes							
	著者名 ^{GA}	Kawahara Y, Mieda-Sato A	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 aberrant microRNA (miRNA) expression is linked to human diseases including cancer, the mechanisms that regulate the expression of each individual miRNA remain largely unknown. TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) is homologous to the heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs), which are involved in RNA processing, and its abnormal cellular distribution is a key feature of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), two neurodegenerative diseases. Here, we show that TDP-43 facilitates the production of a subset of precursor miRNAs (pre-miRNAs) by both interacting with the nuclear Drosha complex and binding directly to the relevant primary miRNAs (pri-miRNAs). Furthermore, cytoplasmic TDP-43, which interacts with the Dicer complex, promotes the processing of some of these pre-miRNAs via binding to their terminal loops. Finally, we show that involvement of TDP-43 in miRNA biogenesis is indispensable for neuronal outgrowth. These results support a previously uncharacterized role for TDP-43 in post-transcriptional regulation of miRNA expression in both the nucleus and the cytoplasm.