

## 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		翻訳阻害が細胞分化を誘導する分子機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Study on the molecular mechanisms by which translational inhibition induces cell differentiation			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)エトウ	名)コウ	研究期間 B	2012 ~ 2013年
	漢字 CB	江頭	恒	報告年度 YR	2014年
	ローマ字 CZ	Eto	Ko	研究機関名	熊本大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		熊本大学大学院自然科学研究科理学専攻生命科学講座・准教授			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめて下さい。)</p> <p>幹細胞や前駆細胞のような未分化な細胞は、分裂して自己複製する一方で、分化することで個体発生や組織恒常性の維持を担っている。しかし、未分化な細胞が分化した細胞に運命を変換する分子機構は未だ十分に理解されていない。そこで、我々は未分化な細胞がどのようにして分化へと移行するのかを明らかにすることを目指している。</p> <p>Programmed cell death 4 (Pdcd4)は標的 mRNA の翻訳開始を選択的に阻害する翻訳調節因子である。Pdcd4 の過剰発現は、細胞増殖を抑制する一方、Pdcd4 の分解は、細胞増殖を促進することが報告されている。このように、Pdcd4 の細胞増殖への役割は報告されているが、細胞分化への役割については不明のままである。私は、ヒト神経芽細胞由来の SH-SY5Y 細胞やマウス筋芽細胞由来の C2C12 細胞で、分化誘導に伴い、Pdcd4 の発現が増加することを見出した。また、マウスの神経、あるいは骨格筋の初代細胞でも、分化誘導に伴い、Pdcd4 の発現が増加することが分かった。これらの知見から、Pdcd4 の発現増加は、未分化な細胞の分化誘導に寄与すると考えられた。さらに、未分化な細胞の分化機構の解明を目的とする研究を進めた。増殖培地で培養している SH-SY5Y 細胞に、Pdcd4 を過剰発現させるだけで、神経分化マーカー MAP-2 の発現が促進され、分化した神経細胞のように軸索が伸長した。同様に、増殖培地で培養している C2C12 細胞に、Pdcd4 を過剰発現させるだけで、筋分化マーカー myogenin の発現が促進され、分化した筋管細胞のように細胞質が伸長した。また、これらの細胞で Pdcd4 を欠損させると、分化培地で培養しているにもかかわらず、分化が抑制された。以上の結果から、Pdcd4 の発現増加が未分化な細胞の分化誘導に必須であることが示唆された。現在、Pdcd4 の過剰発現と欠損が神経、あるいは骨格筋の初代細胞の分化に及ぼす影響の解析、並びに Pdcd4 が翻訳を阻害する標的 mRNA の探索も行っている。</p>					
キーワード FA	細胞分化	翻訳阻害	シグナル伝達	細胞運命決定	

(以下は記入しないで下さい。)

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下さい。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	The interaction of the ErbB4 intracellular domain p80 with $\alpha$ -enolase in the nuclei is associated with the inhibition of the neuregulin1-dependent cell proliferation							
	著者名 <sup>GA</sup>	Yamada et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Int J Biochem Mol Biol.					
	ページ <sup>GF</sup>	21~29	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	4	巻号 <sup>GD</sup>	5(1)
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Effects of culture media on the susceptibility of cells to apoptotic cell death							
	著者名 <sup>GA</sup>	Anai et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	In Vitro Cell Dev Biol Anim.					
	ページ <sup>GF</sup>	683~687	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	4	巻号 <sup>GD</sup>	50(8)
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Undifferentiated cells like stem cells and progenitors can divide for self-replication, but can differentiate for development and tissue homeostasis. Nevertheless, little is known about the mechanisms governing the transition from undifferentiated to differentiating/differentiated cells.

Programmed cell death 4 (Pdcd4) is a translation factor that inhibits the target mRNA translation. It has been reported that cell proliferation is inhibited by overexpression of Pdcd4, but is promoted by its degradation. Thus, Pdcd4 plays a role in cell proliferation; however, the role in cell differentiation requires elucidation. I have demonstrated that Pdcd4 increases during differentiation in human neuroblast SH-SY5Y and murine skeletal myoblast C2C12 cells, as well as in primary cultures of neural and muscular progenitors prepared from murine embryos and neonates, respectively. Moreover, I have analyzed the function of Pdcd4 in cell differentiation. Overexpression of Pdcd4 resulted in stimulated expression of the neurogenic and myogenic marker, MAP-2 and myogenin, and changed morphology to neuron-like cells with the neurite outgrowth and myotube-like cells with the extended cytoplasm in SH-SY5Y and C2C12 cells cultured under proliferation conditions, respectively. In addition, knockdown of Pdcd4 resulted in suppressed differentiation in these cells cultured under differentiation conditions. These results suggested that Pdcd4 is required for the induction of differentiation. Now I am analyzing the effects of Pdcd4 overexpression and knockdown on the induction of differentiation in the primary cultures and am screening for the mRNA targeted by Pdcd4.