

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	ALS の病態と運動ニューロン特異的な Qki5 による RNA 制御機構との関連		
研究テーマ (英文)	Dysregulation of Qki5-dependent RNA metabolism in ALS pathogenesis		
研究期間	2018年 ~ 2022年	研究機関名 新潟大学大学院 医歯学総合研究科	
研究代表者	氏名	(漢字)	矢野 佳芳
		(カタカナ)	ヤノ ヨシカ
		(英文)	Yoshika YANO
	所属機関・職名	医歯学総合研究科 神経生物解剖学分野・特任助教	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	矢野真人
		(カタカナ)	ヤノ マサト
		(英文)	Masato YANO
	所属機関・職名	医歯学総合研究科 神経生物解剖学分野・准教授	

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

2006年にALSのホールマークとしてTDP-43(TAR-DNA binding protein of 43 kDa)タンパク質の凝集が報告されて以来、TDP-43、FUS(fused-in-sarcoma)など多くのRNA結合蛋白質がALSの原因分子/病態関連分子として、世界中で精力的に研究が進められている。しかしながら、運動ニューロンの脆弱性の根拠となる分子機構の詳細は未だ解明されていない。我々は、神経系において細胞種特異的に発現をするRNA結合蛋白質の機能解析に注力しており、その過程でマウスおよびヒトにおいて脊髄の運動ニューロン特異的に発現する、知りうる限り唯一のRNA結合タンパク質としてQuaking5(Qki5)を同定した。本研究では、マウスの運動ニューロン様細胞、大脳皮質ニューロン等を用いたRNA-seq解析から、Qki5がmRNAスプライシングを介して、運動ニューロン固有のトランスクリプトームの形成に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、マウス遺伝学を用いて運動ニューロン特異的にQki5を欠損させたマウスでは、TDP-43タンパク質異常を伴う神経変性が惹起され、運動ニューロンの脱落が起きることが分かった。以上の結果から、Qki5は運動ニューロン特異的なトランスクリプトームの形成に寄与し、成体マウスの運動ニューロンの維持に必須の分子であることが分かった。さらに、Qki5の詳細な分子機能を明らかにするために、Qki5の結合するRNA部位を同定するHITS-CLIP法およびRNA-seqとを組み合わせた包括的なアプローチを行なった結果、複数のシナプス関連分子、運動ニューロン病関連分子、ストレス応答関連分子などのスプライシング異常が認められた。以上により、Qki5はRNA制御を介して、運動ニューロンを正常に維持するための重要な生物学的役割を担っていることが明らかになった。

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	論文課題	An RNA Switch of a Large Exon of Ninein Is Regulated by the Neural Stem Cell Specific-RNA Binding Protein, Qki5.				
	著者名	<u>Hayakawa-Yano Y.</u> Yano M	雑誌名	<i>Int J Mol Sci</i>		
	ページ	5 (14pages)	発行年	2 0 1 9	巻号	20
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ		発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Emerging evidence has revealed that many RNA binding proteins (RNABPs) link to dysregulation of RNA metabolism in motor neuron diseases. However, the molecular mechanisms underlying the vulnerability of the motor neuron are yet to be elucidated. We have been focusing on the roles of cell type-specific expressing RBPs to understand how they generate cell type-specific transcriptomics and function in CNS. In this study, we searched for RNABPs that generate the motor neuron-ness through the post-transcriptional network, related to MND/ALS pathology. Here we show the molecular mechanism and cellular functions of one such an RNABP, Qki5 that generates motor neuron-ness. Immunohistochemical and transcriptome analysis revealed that Qki5 is specifically expressed in the motor neuron among the other types of neurons in mouse spinal cord. Interestingly, RNAseq analysis of NSC-34 cells revealed that Qki5 plays a crucial role to generate the motor-neuron specific transcriptome through the pre-mRNA splicing. By using mouse genetics, motor neuron-specific ablation of Qki protein causes neurodegeneration in the young adult mouse. To further investigate Qki5 function, we used comprehensive approaches, RNAseq combined with HITS-CLIP and discovered novel Qki5-dependent alternative splicing events including dysregulation of ALS causative genes, which could be relevant for the maintenance of motor neuron and stress-response pathway.

共同研究者	氏名	(漢字)	加藤 泰介	
		(カタカナ)	カトウ タイスケ	
		(英文)	Taisuke Kato	
	所属機関・職名		新潟大学脳研究所・特任准教授	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				