

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		間脳の時間依存性遺伝子プログラムの解明と栄養ストレスによる早期進行			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of neuronal chronologic gene program that orchestrates developmental clock			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)モリ	名)マサキ	研究期間 B	2017～2018年
	漢字 CB	森	雅樹	報告年度 YR	2018年
	ローマ字 CZ	Mori	Masaki	研究機関名	滋賀医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		神経難病研究センター 創薬研究部門・部門長 特任准教授 卓越研究員			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。) 若年期には特有の生理的性質が備わっており、そのような性質には成長能力や高い創傷治癒力などがある。成長能力は、若年期の遺伝子プログラムによって規定されると考えられるが、実体は明らかになっていない。本研究では、小児期の成長能力がどのような分子機構によって制御され、外部のストレス負荷が成熟後の疾患素因になるかを検討した。中でも本研究では、マウスモデルにおいて視床下部の時間依存的な遺伝子発現変動に着眼し、若年期におけるストレスが早期老化を来す仮説を検証することを目的とした。 マウスモデルにおいて、若年期から成熟期にかけて網羅的な遺伝子発現解析を行い、若年期に特異的に高発現する遺伝子群を「若年性遺伝子」(juvenility-associated genes, JAGs)として同定した(Jam et al., Scientific Reports, 2018)。さらに視床下部由来の神経系細胞における遺伝子発現解析の結果、幼若期の神経組織で高発現する遺伝子として Gm14230 を同定した。Gm14230 は、過去に研究が進んでおらず、蛋白質をコードしないロング・ノンコーディング RNA (long noncoding RNA, lncRNA, リンク RNA) として機能する。本研究案では、Gm14230 を端緒に、若年期に高発現する lncRNA を、若年性ロング・ノンコーディング RNA (juvenility-associated long noncoding RNAs, Jalnc, ジャリンク) として同定した(Tano et al., Journal of Cell Science, 2019)。 Gm14230 は、若年期の神経組織に高発現するだけでなく、siRNA で発現を低下させると代謝が抑制され、細胞老化を来すことがわかった。この知見は、若年性遺伝子が、若年の細胞で早期老化を抑制する役割があることを示唆した。また、培養細胞の解析系では、DNA 障害を来すストレス条件において、Gm14230 の発現が早期低下し、Gm14230 の遺伝子ネットワークがストレス応答性をもつことを示唆した(Tano et al., Journal of Cell Science, 2019)。 以上のように、成長を司る遺伝子プログラムの一端として、若年性遺伝子および若年性ロング・ノンコーディング RNA を同定した。このうち Gm14230 は外部ストレス応答性を有し、DNA 損傷ストレスに応答して早期に発現低下が起こることが明らかになった。					
キーワード FA	時間依存性遺伝子プログラム	若年性遺伝子	若年性 lncRNA	ストレス応答性	

(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}	Juvenility-associated lncRNA Gm14230 maintains cellular juvenescence.							
	著者名 ^{GA}	Ayami Tano,8 名略, Masaki Mori.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Cell Science					
	ページ ^{GF}	doi:10.1242/jcs.227801	発行年 ^{GE}	2	0	1	9	巻号 ^{GD}	132
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}

It remains to be elucidated how a genetic program controls growth of juvenile animals. Aiming at the molecular machinery that underlies the growth program, we performed high throughput sequencing with growing mouse organs. We determined the gene set that was highly expressed in the juvenile cells in the mice as “**juvenility-associated genes (JAGs)**” (Jam et al., Scientific Reports, 2018).

Further analysis identified numerous long noncoding RNAs among the JAGs. We named the juvenile-expressed lncRNAs as “**juvenility-associated lncRNAs (Jalncs)**” (Tano et al., **Journal of Cell Science**, 2019). Among the Jalncs, we identified Gm14230 as the lncRNA most highly conserved between human and mouse. Gm14230 was highly expressed in the fetal hypothalamus cells. Suppression of Gm14230 via siRNA lead to metabolic dysfunction indicating Gm14230 was essential for cellular metabolism. In cultured cells, addition of Zeocin, a DNA damage-inducing agent, caused suppression of Gm14230 prematurely, implying that Gm14230 constitutes a stress-response mechanism.

Thus, our findings indicate JAGs and Jalncs organize the time-dependent gene program that senses the extrinsic cues and controls the cellular metabolism in the context-dependent manner.