

転写後調節解析ツールを用いた評価系

遺伝子発現制御においては、転写と同様転写後の調節が重要な役割をはたしている。転写後調節では、mRNA の 3'非翻訳領域 (3'UTR) が主要な調節部位としてはたらく、3'UTR に存在するシス配列とそれに結合するトランス因子群 (RNA 結合タンパク質を含む) が、主として 3'末端ポリ A 鎖の分解と伸長を引き起こし、遺伝子発現を正または負に制御している。

遺伝情報学分野においては、これまでに学習と記憶において中心的役割をはたしているグルタミン酸受容体や癌遺伝子 c-myc の発現調節が、ポリ A 鎖分解による負の調節によってなわれていることを明らかにしてきた (Hosoda et al., EMBO J 2011; Ogami et al., oncogene 2014)。いずれも、CPEB ファミリーに属する RNA 結合タンパク質 (CPEB1, CPEB3) が、がん抑制遺伝子産物 Tob を介してポリ A 鎖分解酵素 Caf1 を mRNA 上にリクルートすることで、これら標的 mRNA のポリ A 鎖分解とそれに続く mRNA 本体の分解をひきおこし、遺伝子発現が負に制御されるという共通のメカニズムがはたらいている。いまでは、CPEB ファミリー以外にも PUF ファミリー、CELF ファミリー、Tristetraprolin、Rps27b や、miRNA-RISC 複合体も CPEB ファミリーと同様、ポリ A 鎖分解により負に制御されることが明らかにされている。

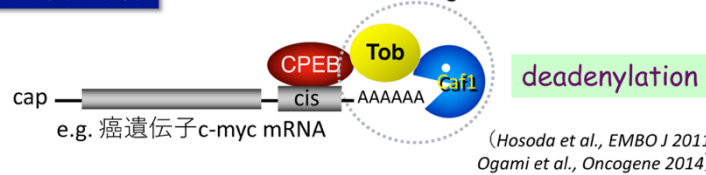
また、一方で、統合失調症の発症に関わることが報告されている QKI ファミリーに属する RNA 結合タンパク質 QKI-7 がポリ A 鎖伸長により遺伝子発現を正に制御していることを見出した (Yamagishi et al., Nucl. Acids Res. 2016)。QKI-7 は、サイクリン依存性阻害タンパク質 p27kip1 や hnRNPA1、beta-catenin などの mRNA の 3'UTR に結合することで、そのポリ A 鎖伸長により遺伝子発現を正に制御し、オリゴデンドロサイトの分化とミエリン形成を促進する。

以上のように、転写後調節は主として 3'UTR 上に存在するシスエレメントとそれに結合するトランス因子によって担われていることから、各種 3'UTR を有するレポーターは、遺伝子発現の評価系として有用である。

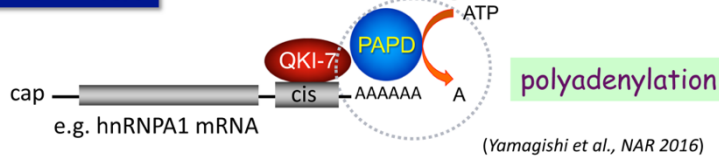
すでに論文に掲載されているもの他、遺伝子発現の評価に有用な各種 3'UTR をもつレポーターを開発しており共同利用・共同研究を目的として提供が可能である。

遺伝子発現の転写後調節解析ツール

ポリA鎖分解による負の制御 : 特異的RNA結合蛋白質 (e.g. CPEB) がCaf1をリクルート



ポリA鎖伸長による正の制御 : 特異的RNA結合蛋白質 (e.g. QKI) がPAPDをリクルート



3'UTRシス因子がポリA鎖分解酵素・ポリA鎖伸長酵素をリクルートすることで遺伝子発現を正または負に制御

Yamagishi, R., Tsusaka T., Mitsunaga H., Maehata T., and Hoshino, S. (2016) The STAR protein QKI-7 recruits PAPD4 to regulate post-transcriptional polyadenylation of target mRNAs. **Nucl Acids Res** 44, 2475-2490.

Ogami, K., Hosoda, N., Funakoshi, N., Hoshino, S. (2014) Anti proliferative protein Tob directly regulates c-myc proto-oncogene expression through cytoplasmic polyadenylation element-binding protein CPEB. **Oncogene** 33, 55-64.

Hosoda, N., Funakoshi, Y., Hirasawa, M., Yamagishi, R., Asano, Y., Miyagawa, R., Ogami, K., Tsujimoto, M., Hoshino, S. (2011) Anti-proliferative protein Tob negatively regulates CPEB3 target by recruiting Caf1 deadenylase. **EMBO J** 30, 1311-1323.