

平成23年度特別経費（プロジェクト分）  
「香川グライコリソース（希少糖・ヒト型糖鎖）を用いたナノ糖質生命科学研究推進事業」  
研究グループ別研究成果報告書

（本報告書は、必要に応じてホームページ上で公開しますので、知的財産に関連する記述等については注意してください。）

<b>研究組織</b>			
研究グループの組織について記述してください。メンバーは教員ばかりでなく、本研究に携わっている非常勤職員・学生も記載してください。			
研究課題名	ヒト型糖鎖・糖質関連の遺伝子と遺伝子制御機構の解析		
グループリーダー	氏名	所属・職名	連絡先
	岩間久和	総合生命科学研究センター・遺伝子研究部門 (医学部地区)	e-mail
			本人
秘書等			
メンバー	氏名	所属・職名 (学年)	分担事項・役割等
	岩間久和	准教授	ヒト型糖鎖・糖質関連の遺伝子と遺伝子制御機構の解析の研究総括および実施

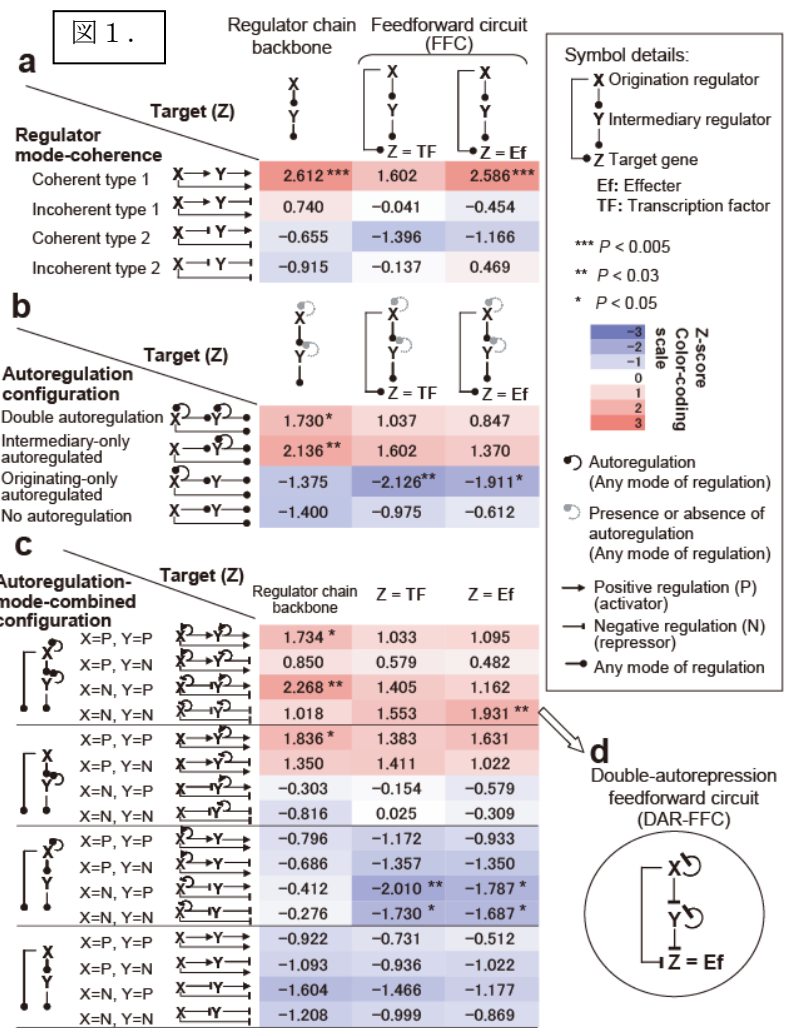
**平成 23 年度研究成果概要**

研究成果概要についてわかりやすく記載してください。できるだけ、図を挿入してください。すでに当該年度に外部に発表を行った成果については、研究業績欄の業績番号と対応させてください。

昨年度に引き続き、マイクロ RNA と転写因子の関わる遺伝子制御ネットワークのゲノムワイドな網羅的解析を行い、発表（国際学会シンポジウム・パネリスト 1.）を行った。転写因子のみによって構成される遺伝子制御ネットワークの網羅的解析より、図 1. に示すように、転写因子の自己制御 (Autoregulation) の有無が、制御回路モチーフの出現頻度に有意に関わることを明らかにした。特に、図 1. d に示す二重に負の自己制御がかかるフィードフォワード (FFC) 回路が、現実

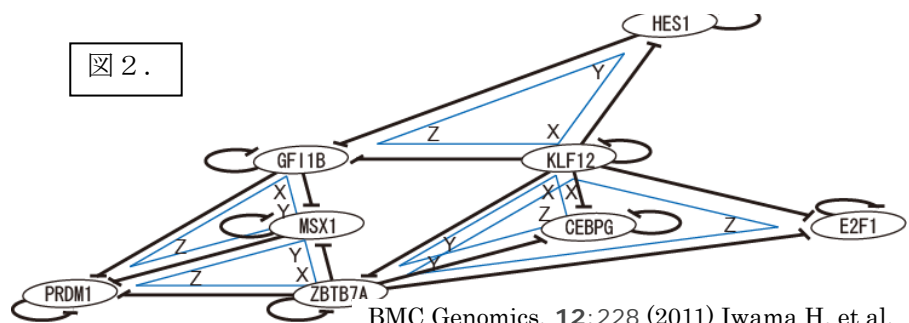
のヒトの遺伝子制御回路において、有意に多く存在することを明らかにした。この回路を DAR-FFC (Double AutoRegulation FFC) と名付けた。調べた転写因子において、図 2. に示すように、DAR-FFC は、互いに密なネットワークを形成し、DAR-FFC が入れ子状に、高次の DAR-FFC を形成することを明らかにした。DAR-FFC の関わる機能を Gene ontology を用いて調べると、cell-cell signaling に関わる機能が有意に多く存在した。特に、神経系の発達に関わる cell-cell signaling の経路は、顕著に有意であった (原著論文 3. )。糖鎖・細胞外基質が介在する cell-cell signaling の機構も多く、DAR-FFC が関与する回路に含まれていたため、今後、詳細に探求する。

他、糖質代謝に関わる転写調節機構 (原著論文 5. )、特異的変異 (原著論文 2. ) の解析・解明を行い発表した。



BMC Genomics. 12: 228 (2011) Iwama H. et al.

**図 2.**

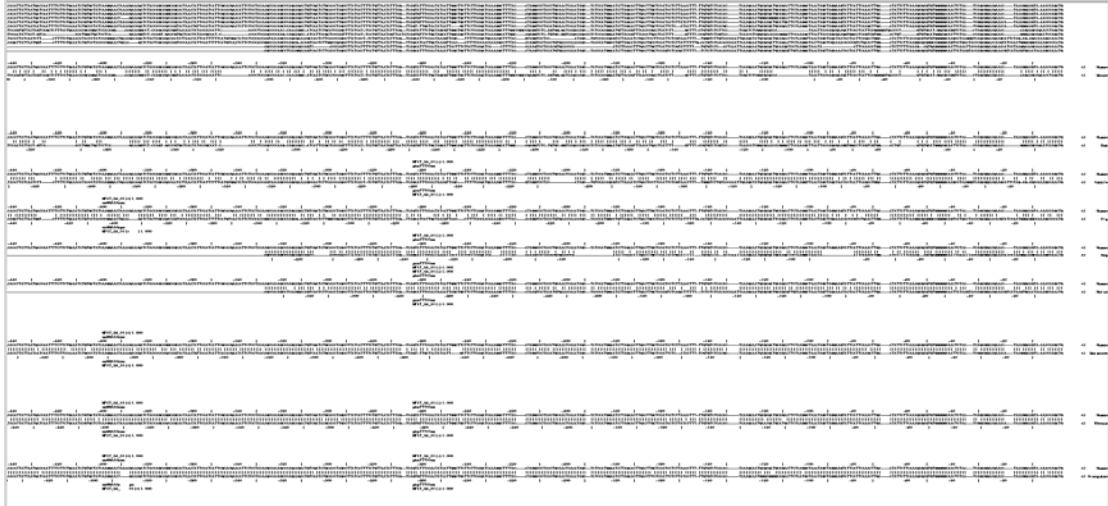


BMC Genomics. 12: 228 (2011) Iwama H. et al.

### 今後の研究計画

平成 23 年度に得られた研究成果を踏まえ、今後の研究計画について具体的に記載してください。図を挿入してもかまいません。

糖鎖の関わる機構は、免疫に特徴的なように、種特異的な制御機構が多く機能していると考えられる。このことから、種間比較は、ヒト特異的な糖鎖の機能を明らかにする重要な方法論と考える。下図（左）のように、12 種の脊椎動物のゲノム配列比較に基づく、転写制御領域の比較、及びマイクロ RNA の 24 種脊椎動物比較に基づき、糖鎖関連のヒト特異的もしくは、種特異的な制御機構を究明する。そのために、下図に示す解析・計算プログラムの拡充・開発も並行して進める。



### 特記すべき事項

本研究に関する受賞（学生対象の賞も含む）・プレスリリース・大型外部資金獲得につながった等、特記すべき事項があれば記述してください（ささいなことでもかまいません）。本欄は必須ではありませんので、「該当なし。」でも可ですが、できるだけ記載してください。

該当なし。

## 研究業績

本研究に関連した、平成 23 年度中の発表した、[ 1 ] 査読がある原著論文 (Corresponding Author には\*印を付す。), [2] 著書, [3] 招待講演, [4] 学会発表 (発表者には○印), [5] 産業財産権 (特許等), [6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等) を通し番号を付して記入してください。本事業の参加者にはアンダーラインを引いてください。記入欄が足りない場合は、用紙を追加してください。

### [ 1 ] 査読がある原著論文

1. "The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation in vitro and in vivo."  
\*Kato K, Gong J, Iwama H, Kitanaka A, Tani J, Miyoshi H, Nomura K, Mimura S, Kobayashi M, Aritomo Y, Kobara H, Mori H, Himoto T, Okano K, Suzuki Y, Murao K, Masaki T.  
***Mol Cancer Ther* 2012** in Press. Jan 18. [Epub ahead of print]
2. "Novel Mutations in the Gene Encoding Acid  $\alpha$ -1,4-glucosidase in a Patient with Late-onset Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease) with Impaired Intelligence."  
Muraoka T, \*Murao K, Imachi H, Kikuchi F, Yoshimoto T, Iwama H, Hosokawa H, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Adachi K, Nanba E, Ishida T.  
***Int Med* 2011** 50(24):2987-91.
3. "Transcriptional double-autorepression feedforward circuits act for multicellularity and nervous system development."  
\*Iwama H, Murao K, Imachi H, Ishida T.  
***BMC Genomics* 2011** 12:228.
4. "Frequent loss of p19INK4D expression in hepatocellular carcinoma: relationship to tumor differentiation and patient survival."  
Morishita A, Gong J, Deguchi A, Tani J, Miyoshi H, Yoshida H, Himoto T, Yoneyama H, Mori H, Kato K, Kurokohchi K, Deguchi K, Izuishi K, Suzuki Y, Kushida Y, Haba R, Iwama H, Watanabe S, D'Armiento J, \*Masaki T.  
***Oncol Rep.* 2011** 26(6):1363-8.
5. "Exendin-4 regulates the expression of the ATP-binding cassette transporter A1 via transcriptional factor PREB in the pancreatic  $\beta$  cell line."  
Miyai Y, \*Murao K, Imachi H, Li J, Nishiuchi Y, Masugata H, Iwama H, Kushida Y, Ishida T, Haba R.  
***J Endocrinol Invest* 2011** 34(9):e268-74
6. "Use of protein array technology to investigate receptor tyrosine kinases activated in hepatocellular carcinoma."  
Liu, S., Gong, J., Morishita, A., Nomura, T., Miyoshi, H., Tani, J., Kato, K., Yoneyama, H., Deguchi, A., Mori, H., Mimura, S., Nomura, K., Himoto, T., Deguchi, K., Okano, K., Izuishi, K., Suzuki, Y., Kushida, Y., Haba, R., Iwama, H., \*Masaki, T.  
***Exp Ther Med.* 2011** 2: 399-403.

### [ 2 ] 著書

なし。

### [ 3 ] 招待講演 (シンポジウム・パネリスト)

1. Selected Panelist for "Symposium Evolutionary Systems Biology."  
"MicroRNA Networks Alter to Conform to Transcription Factor Networks Adding Redundancy and Reducing the Target Gene Repertoire for Coordinated Regulation." The Annual Conference of the Society for Molecular Biology and Evolution, (SMBE), July 2011, Kyoto. (査読有り) (国際)  
○Iwama H, Imachi H, Murao K.

[4] 学会発表(○は発表者)

1. 「二重自己抑制性のフィードフォワード遺伝子制御の多細胞性への関与とマイクロRNA 寄与の可能性」 日本遺伝学会第 83 回大会, 2011 年 9 月, 京都, 口演 (査読有り) (国内)  
○岩間久和, 井町仁美; 村尾孝児.
2. “Evolutionary Study of Japanese Domesticated Chickens through Dopamine Receptor Gene Analysis” Annual conference of the Society for Molecular Biology and Evolution (SMBE), July 2011, Kyoto. 口演 (査読有り) (国際)  
○Komiyama T, Iwama H, Tateno Y, Kobayashi H, Gojobori T.

[5] 産業財産権 (特許等)

なし。

[6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等)

なし。