

平成24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・准教授	TEL	087-891-2418
			e-mail	本人 iwama@med.kagawa-u.ac.jp
			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	総合生命科学研究センター・遺伝子研究部門・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 24 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。

ヒト型糖鎖・糖質に関わる遺伝子の制御のために、遺伝子の発現制御機構についての網羅的知見は有用な基礎データとなる。

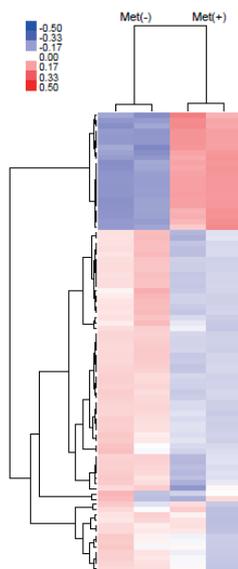
遺伝子制御に関わる *trans*-factor は、主に転写因子とマイクロ RNA に代表される機能性非コード RNA である。マイクロ RNA は速い遺伝子の生成・消滅の過程を進化的に示す。多種の生物で保存される起源の古いマイクロ RNA は、発現が強い一方、起源の新しいマイクロ RNA は発現が弱く、種特異的な遺伝子が多数存在する特徴がある。

今回、43 種の全ゲノム DNA 配列を用い、比較ゲノムの計算手法により、ヒト・マイクロ RNA の 1,433 遺伝子の起源を各々について同定した。それに基づき哺乳類の進化過程でヒト・マイクロ RNA が急速に生起する 2 つの期間 (図 1.) を明らかにした。

既に起源が研究されている 4 つの代表的なヒト・マイクロ RNA クラスターについて我々の推定と比較したところ、図 2. に示す如く、我々の推定は既報の結果とよく一致した。シミュレーションによる検証においても、推定結果に有意な再現性が認められた。[原著論文 1. Iwama H et al. Mol Biol Evol 2013].

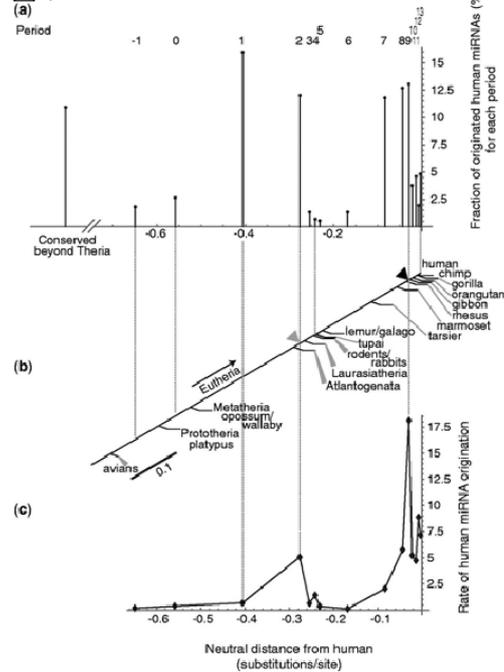
また、糖代謝に関わる薬剤による、マイクロ RNA の発現の変化を食道扁平上皮癌において網羅的に調べ、シグナル伝達系の酵素および、細胞周期に関わる因子の発現とともに比較した。結果、metformin は、少なくとも *in vitro* で、食道上皮癌培養細胞の細胞周期を G0/G1 で阻害し、マイクロ RNA の発現レベルの有意な変化を多く伴うことが示された。[原著論文 3.]

図 3.



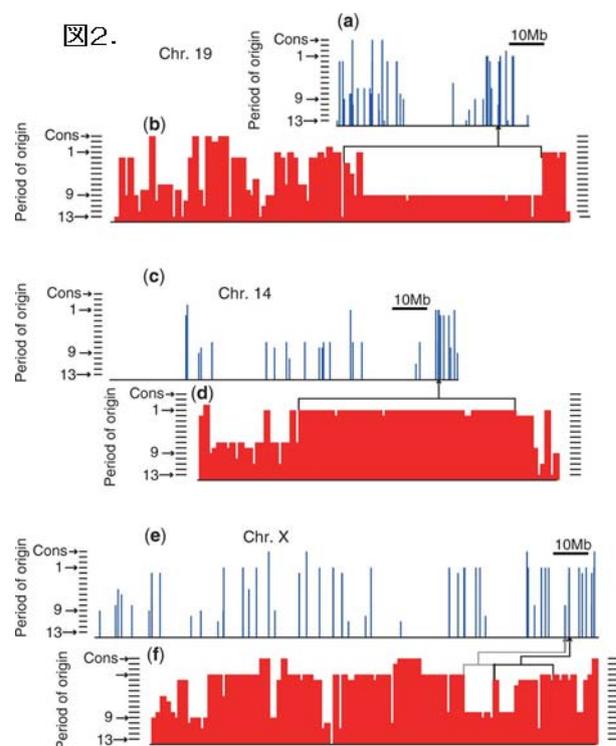
Kobayashi M, Kato K, Iwama H et al. Int J Oncol. 2013;42(2):517-24

図 1.



Iwama H et al. Mol Biol Evol 2013;30:613-626

図 2.



Iwama H et al. Mol Biol Evol 2013;30:613-626

## 今後の研究計画

平成24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。

1. 平成24年度に得られた知見、すなわち、ヒト・マイクロRNA遺伝子セットにおける、各遺伝子の生起時期に基づき、各マイクロRNAがターゲットとする遺伝子の数、種類とマイクロRNAの生起時期との関連を網羅的に探索する。
2. マイクロRNAの発現強度と組織特異性は遺伝子制御の役割を左右する重要なファクターである。よって、現在、急速にデータが蓄積されつつあるRNA-Seqのデータを用い、マイクロRNA発現強度及び局在とマイクロRNAの生成時期との関連を精査する。
3. 著書1.にまとめた、転写因子とマイクロRNAとの協調的制御に関するこれまでの知見と方法論をさらに進展させ、この転写因子とマイクロRNAとの協調的制御の特質の明確化を行う。
4. ヒト型糖鎖・糖質代謝に関わる遺伝子の発現制御機構を、以上の網羅的なネットワークのデータより抽出して、病因との関わりや、糖鎖・糖質・希少糖の生成に関わる遺伝子制御機構の観点から具体的説明を行う。

## 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。

ヒトのマイクロRNA、1,333遺伝子について、各遺伝子が生起した時期の推定結果を全て一般公開している。

[http://mbe.oxfordjournals.org/content/suppl/2012/12/16/mss262.DC1/SUPPLEMENTARY\\_MATERIAL\\_Table\\_S1.pdf](http://mbe.oxfordjournals.org/content/suppl/2012/12/16/mss262.DC1/SUPPLEMENTARY_MATERIAL_Table_S1.pdf)

Human miRNA gene (precursor/miRNAs)	Originator period (CONS: Conserved beyond 7 evels)	Species (common name)	Alignment method	Chromosomal location	
				Human chromosome	Gene
hsa-mir-1302-2	2	Human	U	1	30366
hsa-mir-200b	CONS	Human	U	1	1102484
hsa-mir-200a	CONS	Human	U	1	1103243
hsa-mir-429	-1	Human	U	1	1104385
hsa-mir-4251	8	Human	U	1	3044539
hsa-mir-551a	0	Human	U	1	3477250
hsa-mir-4417	6	Human	U	1	5824131
hsa-mir-4689	2	Human	U	1	5922732
hsa-mir-4252	6	Human	U	1	6489894
hsa-mir-34a	CONS	Human	U	1	8211727
hsa-mir-5097	10	Human	U	1	10027439
hsa-mir-1273d	11	Human	U	1	10287776

(Iwama H. et al. Mol Biol Evol. 2013 30(3):613-26 より。)

## 研究業績

本研究に関連した、平成24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. Human MicroRNAs Originated from Two Periods at Accelerated Rates in Mammalian Evolution.  
Iwama H\*, Kato K, Imachi H, Murao K, Masaki T.  
Mol Biol Evol. 2013;30(3):613-26.
2. Coordinated Networks of microRNAs and Transcription Factors with Evolutionary Perspectives.  
Iwama H\*.  
Adv Exp Med Biol. 2013;774:169-87.
3. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: in vitro study.  
Kobayashi M\*, Kato K, Iwama H, Fujihara S, Nishiyama N, Mimura S, Toyota Y, Nomura T, Nomura K, Tani J, Miyoshi H, Kobara H, Mori H, Murao K, Masaki T.  
Int J Oncol. 2013;42(2):517-24.
4. Prediction of protein-destabilizing polymorphisms by manual curation with protein structure.  
Gough CA, Homma K, Yamaguchi-Kabata Y, Shimada MK, Chakraborty R, Fujii Y, Iwama H, Minoshima S, Sakamoto S, Sato Y, Suzuki Y, Tada-Umezaki M, Nishikawa K, Imanishi T\*, Gojobori T.  
PLoS One. 2012;7(11):e50445.
5. Prediction of invasion depth for submucosal differentiated gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging.  
Kobara H\*, Mori H, Fujihara S, Kobayashi M, Nishiyama N, Nomura T, Kato K, Ishihara S, Morito T, Mizobuchi K, Iwama H, Masaki T.  
Oncol Rep. 2012;28(3):841-7.

### [2] 著書

1. MicroRNA Cancer Regulation: Advanced Concepts, Bioinformatics and Systems Biology Tools.  
Chapter 10: Coordinated networks of microRNAs and transcription factors with evolutionary perspectives.  
Iwama H\*:  
Schmitz U, Wolkenhauer O, and Vera J (eds),  
Springer, Jan 2013, ISBN: 978-94-007-5589-5.

### [3] 招待講演

なし。

### [4] 学会発表(○は発表者)

1. Metformin suppresses gene expression for selenoprotein P in hepatocytes via an AMPK-FoxO3a pathway.  
○Takayama H, Misu H, Teraguchi A, Hirose N, Saito R, Miyamoto K, Iwama H, Murao K, Kaneko S, Takamura T:  
The 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress & 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the study of Diabetes, Kyoto, November, 2012.
2. ヒト・マイクロ RNA 遺伝子セットにおける起源時期推定と形成の速度  
○岩間久和; 加藤清仁; 井町仁美; 村尾孝児; 正木勉

日本遺伝学会第84回大会, 2012年9月, 福岡

3. ヒト・マイクロRNA遺伝子の比較ゲノムによる生起時期の推定

○岩間久和; 加藤清仁; 井町仁美; 村尾孝児; 正木勉

日本進化学会第14回大会, 2012年8月, 東京

4. メトフォルミンは AMPK 活性化と FoxO3a タンパク発現低下を介してインスリン抵抗性へパトカインセレノプロテイン P の発現を抑制する

○高山浩昭; 御簾博文; 寺口敦; 齋藤麗奈; 宮本謙一; 岩間久和; 村尾孝児; 金子周一; 篁俊成  
第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月、神奈川

5. EPAによるインスリン抵抗性誘導へパトカインセレノプロテイン P 転写活性の抑制

○寺口敦; 御簾博文; 高山浩昭; 宮本謙一; 岩間久和; 村尾孝児; 金子周一; 篁俊成

第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月、神奈川

- [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。