

平成25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。）

研究組織				
<p>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。</p>				
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
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 25 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。

糖質関連の生体内恒常性に、マイクロ RNA による遺伝子制御がかかわる系の報告がなされてきている。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ために、マイクロ RNA が形成する遺伝子制御の網羅的データが必要となる。

そこで、今回ヒト成熟マイクロ RNA, 2042 のうち、複数の独立した RNA-seq データにより発現が確かめられた 849 成熟マイクロ RNA を選び、そのターゲットサイトを計算的に予測した。ヒトのタンパクをコードする遺伝子のうち 3'UTR 配列を持つ約 2 万遺伝子を探索の対象とした。その結果、約 30 万箇所のターゲットサイトが予測された。多くの遺伝子について、その機能が Gene Ontology (GO) により与えられている。この情報を利用し、図 1 で示すように、“マイクロ RNA 遺伝子 → マイクロ RNA → ターゲット遺伝子 → GO 機能属性” のマッピングを行った。この操作により約 1 万の GO 機能属性が約 352 万回マイクロ RNA に関連づけられた。

他方、マイクロ RNA と関係なくヒトのタンパクをコードする遺伝子の GO 機能属性を収集し比較の為の背景データとした。マイクロ RNA によりマップされた機能属性の出現頻度と背景データの出現頻度とを比較する

ことで統計学的に有意性をもって、マイクロ RNA が如何なる機能をターゲットとし、如何なる機能を避けているかを網羅的にそして不偏に調べることが可能となった。さらに、昨年度行った、マイクロ RNA の生起時期推定の結果を利用して、マイクロ RNA が生起した時期と機能との関係を調べた。

その結果、マイクロ RNA がターゲットとする機能には有意な偏りがあった (図 2)。また、マイクロ RNA が生起した時期によりターゲットとする機能への関与の度合いが変遷していた (図 3, 4)。この変遷のパターンからマイクロ RNA による機能のクラスタを得ることができた (図 5)。

図 1

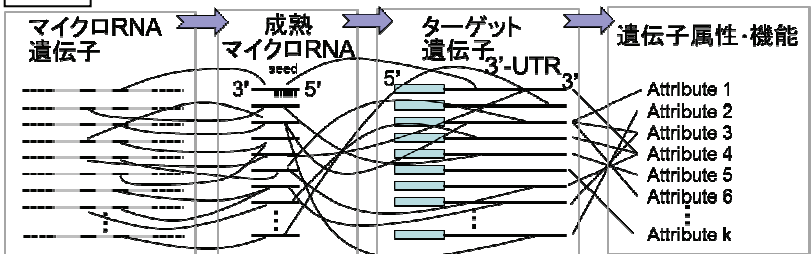


図 2

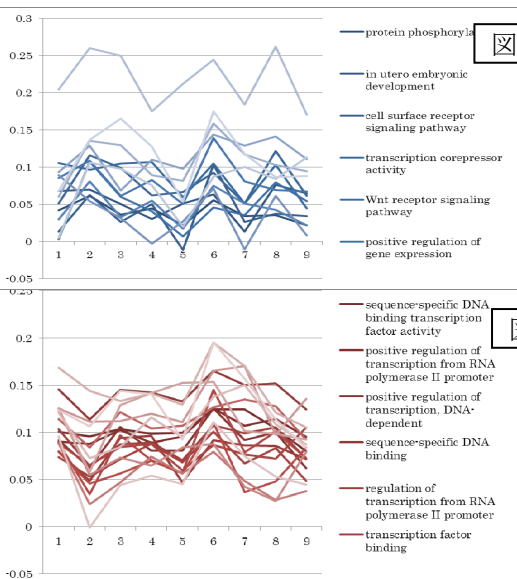
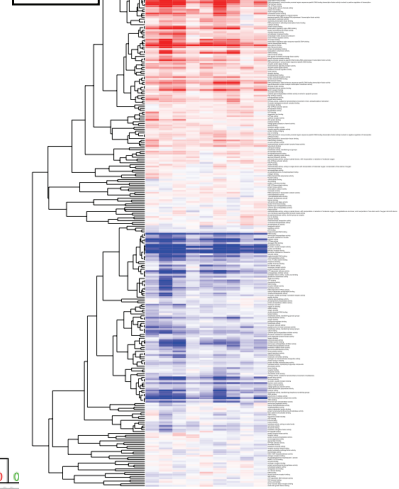
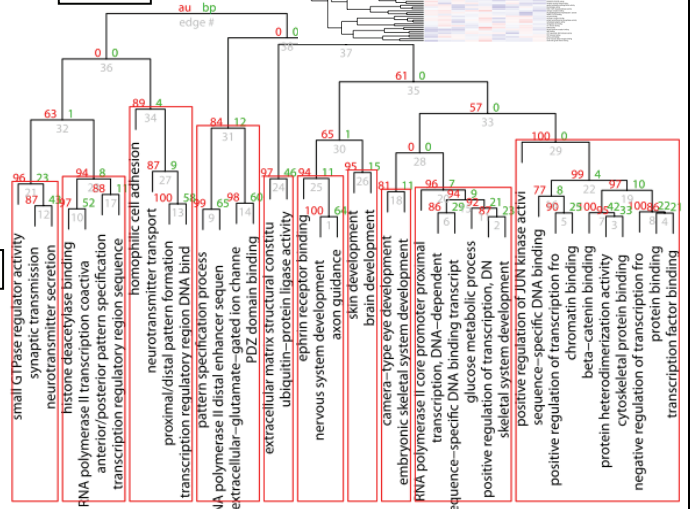


図 3

図 4

図 5



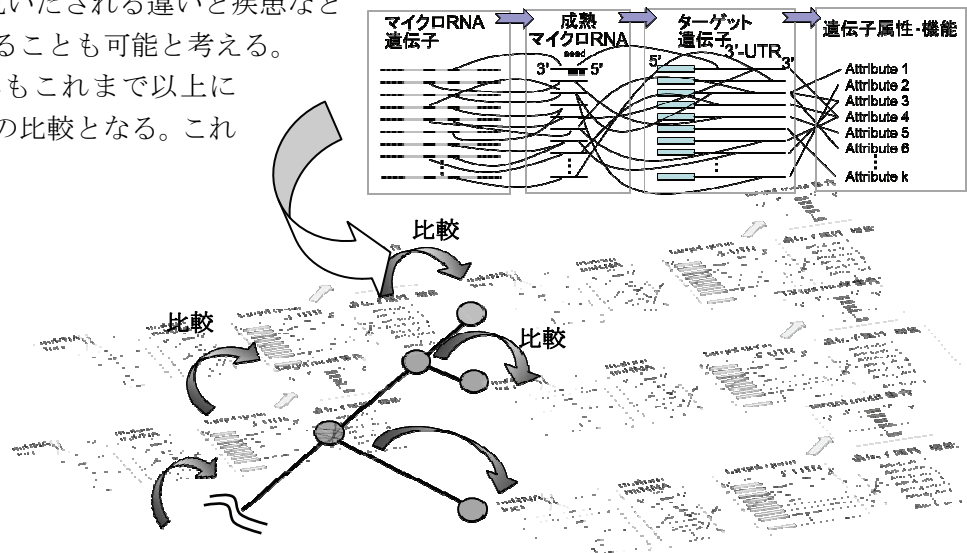
今後の展望

本事業期間内（平成22-25年度）に得られた研究成果を踏まえ、今後の研究発展の展望について記載してください。図を挿入してもかまいません。

今年度行った，“マイクロRNA 遺伝子 → マイクロRNA → ターゲット遺伝子 → GO 機能属性”のマッピングにおいてマイクロRNAは、その生起時期によって時間軸に置かれたが、ターゲット遺伝子は単にヒトの遺伝子を見るに留まった。次には、ターゲット遺伝子も時間軸において比較を行う。これの意味することは、図の如くマッピング自体の多種間での比較である。

また、最近 1000 Genomes Project で代表されるように、個人のゲノム配列が多数公開されてきている。このデータを用いることにより、個人間で網羅的な遺伝子制御網を比較することも可能と思われる。この比較で見いだされる違いと疾患などの表現型とを対比することも可能と考える。

上記いずれの試みもこれまで以上に膨大なデータどうしの比較となる。これまで解析はプログラムを組むことで実行されてきた。簡明さと互換性を得るために行列式によるデータの取り扱いを試みるのが技術的な側面として考えられる。



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。

今年度のマイクロRNAの網羅的制御網データを自由にアット上の公開を準備中である。

研究業績

本研究に関連した、平成25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. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo.
Miyoshi H, Kato K, Iwama H, Maeda E, Sakamoto T, Fujita K, Toyota Y, Tani J, Nomura T, Mimura S, Kobayashi Ms, Morishita A, Kobara H, Mori H, Yoneyama H, Deguchi A, Himoto T, Kurokohchi K, Okano K, Suzuki Y, Murao K, Masaki T.
Int J Oncol. In Press.
2. 17 β -Estradiol regulates scavenger receptor class BI gene expression via protein kinase C in vascular endothelial cells.
Fukata Y, Yu X, Imachi H, Nishiuchi T, Lyu J, Seo K, Takeuchi A, Iwama H, Masugata H, Hoshikawa H, Hosomi N, Iwasaki Y, Murao K.
Endocrine. In Press.
3. Expression profiles of 507 proteins from a biotin label-based antibody array in human colorectal cancer.
Miyoshi H, Morishita A, Tani J, Sakamoto T, Fujita K, Katsura A, Tatsuta M, Nomura T, Yoneyama H, Iwama H, Suzuki Y, Masaki T.
Oncol Rep. 2014;31(3):1277-81.
4. Metformin suppresses expression of the selenoprotein P gene via an AMP-activated kinase (AMPK)/FoxO3a pathway in H4IIEC3 hepatocytes.
Takayama H, Misu H, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Murao K, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Saito R, Tajima N, Shirasaki T, Matsugo S, Miyamoto K, Kaneko S, Takamura T.
J Biol Chem. 2014 3;289(1):335-45.
5. Expression of angiogenic factors in hepatocarcinogenesis: Identification by antibody arrays.
Nomura T, Morishita A, Jian G, Mimura S, Kato K, Nomura K, Tani J, Miyoshi H, Yoneyama H, Sakamoto T, Fujita K, Maeda E, Kobara H, Mori H, Iwama H, Masaki T.
Oncol Rep. 2013;30(5):2476-80.

[2] 著書・総説

1. ヒト・マイクロ RNA 遺伝子ファミリーの進化と起源推定
岩間久和*.
生体の科学 2014. Vol.65 No.1.

[3] 招待講演

なし。

[4] 学会発表(○は発表者)

1. 哺乳類進化過程でのヒト・マイクロ RNA 生起とターゲット配列との関連
○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 85 回大会, 2013 年 9 月, 神奈川.
2. ヒト・マイクロ RNA の哺乳類進化における生起数とターゲット配列の相互関連
○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 15 回大会, 2013 年 8 月, 茨城.
3. 血糖降下薬 Metformin は FoxO3a の選択的な不活化を介してインスリン抵抗性誘導へパトカイン Selenoprotein P 遺伝子 (SEPP1) 発現を抑制する
○高山浩昭, 御簾博文, 岩間久和, 近本啓太, 村尾孝児, Lan Fei, 廣瀬—田島奈津美, 白崎尚芳, 松郷誠一, 金子周一, 篁俊成
第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月, 兵庫.
4. 肝細胞におけるパルミチン酸によるセレノプロテイン P 遺伝子 (SEPP1) 発現誘導機構の解明

○廣瀬一田島奈津美，御簾博文，高山浩昭，齋藤麗奈，岩間久和，村尾孝児，岩崎泰正，金子周一，篁俊成
第36回日本分子生物学会年会，2013年12月，兵庫.

[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。