

36	RNA poly(A)制御による心機能調節の分子機構解明	久場 敬司
----	------------------------------	-------

**【目的】** 循環器疾患は先進国における死因のトップにあり疾患発症のメカニズムの解明が急務の課題である。心不全のシグナル伝達における転写、エピゲノムなど mRNA 合成の制御機構について多くの知見が蓄積されてきた一方で、mRNA 分解など代謝制御の解析は未だ十分とはいえない。私達は、これまでに CCR4-NOT 複合体を新規の心機能調節因子として単離し (Neely et al, 2010)、さらに Cnot3 の標的 mRNA として Atg7 を見出し、Cnot3 が Atg7 mRNA の poly(A)鎖分解、翻訳抑制を介して p53 誘導性の心筋細胞死を阻止することを明らかにした (Yamaguchi et al, 2018)。本研究では CCR4-NOT 複合体を介したグローバルな RNA 制御の分子メカニズムを明らかにすること、ならびにマウス心不全モデルにおける CCR4-NOT の deadenylase 因子の生理機能を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 薬剤誘導性に CCR4-NOT を欠損させる細胞モデルで各種シーケンス解析により、mRNA 発現量、Cnot1 結合強度、転写効率、poly(A)鎖長の変化を包括的に解析した。また、マウス心不全モデルにおける deadenylase 因子の機能、役割について遺伝子欠損マウスを用いて解析を行った。

**【結果】** CCR4-NOT 複合体内の NOT module と deadenylase module では機能の異なる遺伝子の発現調節に寄与することが分かった。遺伝子毎の poly(A)鎖長の解析から、mRNA 分解のみならず転写に対しても CCR4-NOT が寄与することが分かったことから、CCR4-NOT が遺伝子発現の buffering 作用をもたらすことが考えられた。また、deadenylase 因子が心不全の代償期に心機能維持に重要であることが分かった。さらに、deadenylase 因子の標的 mRNA の 1 つが心不全における線維化の防御に重要であることを解明した。今後、さらに心不全組織における細胞内の制御機構ならびに細胞間の相互作用を介したメカニズムを解明していく予定である。

RNA poly(A)制御因子 CCR4-NOT による転写、翻訳、mRNA 分解の制御

