

特別講演

主催 ゲノム医学研究センター 遺伝子構造機能部門

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成23年11月3日 於 30周年記念講堂

RNA 階層における炎症と組織恒常性の調節機構

浅原 弘嗣

(東京医科歯科大学 医学部/国立成育医療センター研究所 システム発生・再生医学)

本講演は、平成23年11月3日木曜・祝日にも関わらず、学内外から多数の方々にご参集くださいました。また、活発な質疑応答も成功裏に進行しました。お集まり下さった先生方に心から感謝申し上げます。

講演者紹介

浅原弘嗣先生は、miRNA (マイクロRNA) をテーマに非コードRNA研究の牽引車として、世界的に注目を集めています。miRNA研究は米国を中心に癌治療において強力に推進されており、大きな成果を生んでいます。浅原先生は整形外科医の経験を基礎医学研究に活かし、関節炎とmiRNA研究に新境地を開拓されており、miRNAの癌治療以外への応用としては最先端を行く研究であります。今年に入り先生は東京医科歯科大学の教授に就任され、研究のご発展が期待されます。

講演内容

浅原先生は関節炎をモデルに、炎症を制御し再生・恒常性を司る新しい遺伝子カテゴリーとしてmiRNA (マイクロRNA) に注目し、miRNAに対するマイクロアレイ、ホールマウントin situハイブリダイゼーションを用いて、miR-140が軟骨特異的に発現すること、関節炎の患者の軟骨細胞ではmiR-140が減少していくことを見いだしました (Miyaki et al, Arthritis Rheum 2009)。さらにmiR-140ノックアウトマウスでは、関節の軟骨の破壊が進み関節炎を生じること、逆にmiRNA-140トランスジェニックマウスは、関節炎になりにくくなることを証明しました。また、このmiR-140が関節炎の憎悪因子であるADAMTS-5を常時抑制することで、関節の恒常性を保っていることを明らかにしました (Miyaki et al, Genes Dev 2010)。miR-140は転写因子Sox9によって発現され、内軟骨性

骨化の調節に重要であることを見出しています。興味深いことに、miR-140はユビキチンライゲースであるWWP2遺伝子のイントロンに存在し、WWP2もまた軟骨に発現することが報告されています。これらより、二つの異なる遺伝子が、関節炎と骨格形成のそれぞれの局面において、はたして相乗的あるいは相加的に機能するのか、miRNAとタンパクをコードする2つの遺伝子がセットとして存在することの生理学的意義を考察されました。

さらに、リウマチ関節炎においては、miR-146が炎症の収束に重用であることが確認されつつあり (Nakasa et al, Arthritis Rheum 2008)、浅原先生はこのマイクロRNAの生成過程およびターゲットを新しいハイスループット解析手法を用いて解析することで、炎症の時間軸を制御する分子機構の一端を明らかにし、マイクロRNAを介した遺伝子発現制御機構におけるターゲット認識機構と作用機序の解決に挑戦しています。

(文責 黒川理樹)

参考文献

- 1) Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T. Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway. Cell Metab 2011;13(4):401-12.
- 2) Asada M, Rauch A, Shimizu H, Maruyama H, Miyaki S, Shibamori M, Kawasome H, Ishiyama H, Tuckermann J, Asahara H. DNA binding-dependent glucocorticoid receptor activity promotes

- adipogenesis via Krüppel-like factor 15 gene expression. *Lab Invest* 2011;91(2):203-15.
- 3) Mizutani R, Nakamura K, Yokoyama S, Sanbe A, Kusakawa S, Miyamoto Y, Torii T, Asahara H, Okado H, Yamauchi J, Tanoue A. Developmental expression of sorting nexin 3 in the mouse central nervous system. *Gene Expr Patterns* 2011;11(1-2):33-40.
- 4) Ito Y, Toriuchi N, Yoshitaka T, Ueno-Kudoh H, Sato T, Yokoyama S, Nishida K, Akimoto T, Takahashi M, Miyaki S, Asahara H. The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(23):10538-42.
- 5) Otsuki S, Hanson SR, Miyaki S, Grogan SP, Kinoshita M, Asahara H, Wong CH, Lotz MK. Extracellular sulfatases support cartilage homeostasis by regulating BMP and FGF signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(22):10202-7.