

生命と化学

2021 年度採択研究代表者

2022 年度

年次報告書

堀井 有希

岐阜大学 糖鎖生命コア研究所

助教

冬眠様選択的スプライシング機構の応用法の開発

研究成果の概要

冬眠する哺乳動物は、冬のような環境下では自発的に極度の低体温に陥る。また、覚醒時にはわずか数時間で体温を回復させる。冬眠中、全身の細胞内では著しい体温変化を経験するものの、組織障害は観察されない。本研究は、冬眠時に起こる細胞内外の劇的な環境変化に対して、種々の細胞に共通の障害耐性機能が存在している可能性に着目した。RNA 結合タンパク質である Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) には、様々な RNA の転写後調節に関与し、細胞を生存に導く効果が報告されている。これまで、冬眠時に CIRP 遺伝子の発現において、特徴的な選択的スプライシングの変化が起こることを見出してきた。本研究は、冬眠様の選択的スプライシングの発現パターンにおける CIRP の機能を明らかとすること、また、冬眠様の CIRP 発現を、非冬眠動物の病態の改善へと応用することを目的としている。2022 年度は、CIRP 遺伝子のスプライシング部位のゲノム編集により、常に冬眠時のようなスプライシング発現を行うマウスと、冬眠時のようにスプライシングが変化しないマウスを用いて実験を行なった。RNA の網羅的発現解析及び組織障害耐性の解析を行なった結果、選択的スプライシングを変化させたゲノム編集マウスでは、特定の mRNA において発現が変化している可能性が示された。また、冬眠型の発現を行うマウスは、冬眠時に起こりうる急性の障害に対して、障害耐性を有する可能性を示した。したがって、冬眠に急激に変化する温度変化に対し、CIRP がスプライシング変化をすることによって、特定の RNA 発現を変化させ、障害耐性を発揮している可能性がある。次年度は本結果を基盤とし、選択的スプライシングの変化を介し、障害耐性を引き起こす分子メカニズムを明らかにする。