

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「Aberrant splicing in neuromuscular diseases」
2. 研究期間：平成 21 年 9 月～平成 25 年 3 月
3. 支援額： 総額 14,500,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	大野 欽司	名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学	教授
研究者	増田 章男	名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学	准教授
研究者	伊藤 美佳子	名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学	助教
研究者	Rahman Mohammad Alinoor	名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学	大学院生
研究者	柴田 哲秀	名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学	学部生
研究者	金山 知弘	名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学	学部生
参加研究者 のべ 6 名			

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Brage Storstein Andresen	サウスデンマーク大学・生化学分子生物学	教授
研究者	Henriette Andersen	サウスデンマーク大学・生化学分子生物学	ポスドク
研究者	Thomas Koed Doktor	サウスデンマーク大学・生化学分子生物学	PhD 学生
研究者	Jane Serup and Lone Sundahl	サウスデンマーク大学・生化学分子生物学	実験助手
研究者	Lisbeth Dahl Schroeder	Aarhus 大学・人類遺伝学	実験助手
研究者			
参加研究者 のべ 5 名			

5. 研究・交流の目的

本研究は、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)・筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)・前頭側頭皮質変性症(frontotemporal lobar degeneration, FTLD)・筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy, MyD)を含む神経筋疾患に関与する RNA 結合タンパクの標的 RNA 配列を、日本側の技術である crosslinking immunoprecipitation (CLIP)法とデンマーク側の技術である次世代シーケンサ解析・バイオインフォマティクス解析により網羅的に同定を行い(HITS-CLIP 法)、RNA 結合タンパクの病態に関する意義を解明することを目的とした。本共同研究の課程で日本側・デンマーク側の知識交流・技術交流を行い、お互いに独立して HITS-CLIP 解析をする環境を確立するとともに、今後とも密に共同研究を

進めて行くことを確認した。

## 6. 研究・交流の成果

### 6-1 研究の成果

MyD に関与する RNA 結合タンパク MBNL1 と CUGBP1 の解析を共同で行い、予期せぬことに両タンパクともに標的遺伝子の 3' UTR に結合し、標的 mRNA を不安定化させることを報告した。引き続き ALS と FLTD の原因となる FUS の HITS-CLIP 解析を exon array 解析とともにを行い、FUS が標的遺伝子の promoter region から逆転写をされる noncoding RNA に結合し標的遺伝子の発現を抑制することも見出した。さらに FUS の転写活性に対する影響の分子機構の解析を介している。

### 6-2 人的交流の成果

デンマーク側の若手研究者を招へいし CLIP 法を伝えるとともに、日本側学生を派遣し幅広い *in silico* 解析手法を修得させた。2013 年 3 月 7 日に Danish-Japanese joint seminar on aberrant RNA splicing in enruomuscular disease をデンマークで開催し、情報交換を行うとともに今後ますますの共同研究の推進を確認した。

## 7. 主な論文発表・特許等（5 件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito M, Andresen BS, <u>Ohno K.</u> CUGBP1 and MBNL1 preferentially bind to 3' UTRs and facilitate mRNA decay. <i>Sci Rep</i> 2012, 2: 209.	相手側との共著論文
論文	Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, <u>Ohno K.</u> Position-dependent fus-rna interactions regulate alternative splicing events and transcriptions. <i>Sci Rep</i> 2012, 2: 529.	