

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

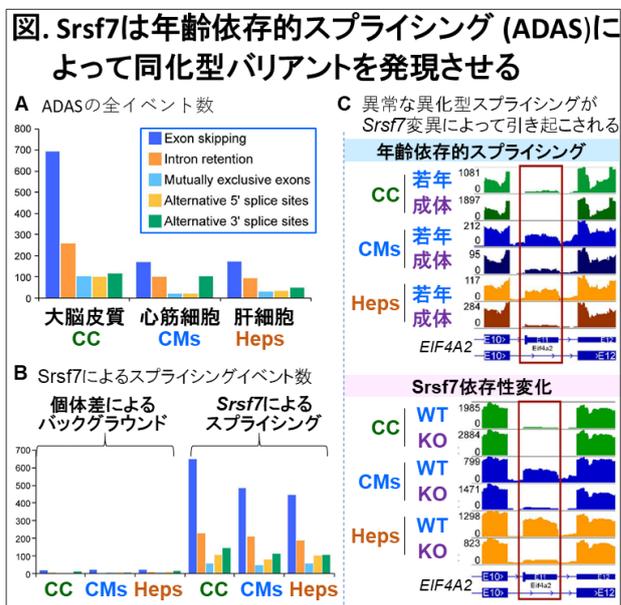
所 属	国立循環器病研究センター研究所
氏 名	森 雅樹
研究テーマ	糖尿病の素因となる視床下部因子の治療応用開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

糖尿病の素因となる視床下部因子を探索する過程で、細胞代謝を制御する遺伝子として **Srsf7** を同定した。Srsf7 はスプライシング因子として異化酵素である EIF4A2 と RBM7 の**オルタナティブ・スプライシング**を担い、マウスにおいても代謝において重要な役割を果たすことが分かった。Srsf7 は内部にセリン・アルギニンの反復領域をもち、同領域は安定した立体構造をとらない。結果として Srsf7 は天然変性タンパク質として挙動し、核内で凝集体を形成し、**相分離 (phase separation)** による核内コンパートメントを形成する。同コンパートメント内ではスプライシングによる RNA プロセッシングが進行する。Srsf7 の発現は年齢依存的であり、Srsf7 の発現は若年期に際立っている。すなわち、Srsf7 によるスプライシングは若年期に進行し、加齢に伴い減少する。Srsf7 のスプライシング標的をバイオインフォマティクスによるスプライシング・バリエーション解析および RIP-seq による Srsf7 結合 RNA の網羅同定により決定した。その結果、Srsf7 のスプライシング標的を脳内ではおよそ 1000 種類のスプライシング・イベントを同定した。このような生後の臓器で進行する年齢依存的なスプライシングを、「**年齢依存的オルタナティブ・スプライシング age-dependent alternative splicing (ADAS)**」として報告した (Kadota, Mori, *iScience*, 2020, **図 1**)。ADAS では、生後の成長期に特異的に進行するスプライシングを同定し、生後の成長期にスプライシングパターンのスイッチングが起きることを世界に先駆けて報告した。Srsf7 は ADAS の責任分子の 1 つであり、細胞代謝の制御に中心的に関わる。

Srsf7 がスプライシング標的とする mRNA には代謝に関連する遺伝子のものが多く、その内、RBM7 と EIF4A2 については細胞内解析を行うことにより、Srsf7 の直接的なスプライシング標的であることを実証した。RBM7 と EIF4A2 は Srsf7 によるスプライシングを受けると機能ドメインを失い、活発な同化活性をもつ「**同化型バリエーション**」に変化することがわかった。このメカニズムにより、若年期において認められる活発な成長活性を実現する分子機構の一端が明らかとなった。さらに Srsf7 のノックアウトマウスを樹立した。Srsf7 のノックアウトマウスでは、RBM7 や EIF4A2 は若年期であるにもかかわらず加齢型バリエーションとして発現する。加齢型バリエーションは同化活性が抑制された**異化型バリエーション**として機能する。

スプライシング標的医薬は近年、臨床応用が進んでおり、代謝動態をスイッチングさせるスプライシング標的が同定されたことは、治療的意義が高い。今後のさらなる検討によるスプライシングを標的とした代謝調節により、コントロールの困難な肥満や糖尿病の治療法として開発を進める。



研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立循環器病研究センター研究所
氏	名	森 雅樹

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p>Takao Morimune, Ayami Tano, Yuya Tanaka, Haruka Yukiue, Takefumi Yamamoto, Ikuo Tooyama, Yoshihiro Maruo, Masaki Nishimura, <u>Masaki Mori</u>*</p> <p><i>Gm14230 controls Tbc1d24 cytoophidia and neuronal cellular juvenescence.</i></p> <p>PLoS One, doi.org/10.1371/journal.pone.0248517, 2021</p>
2	<p>Faidruz Azura Jam#, Takao Morimune#, Atsushi Tsukamura#, Ayami Tano, Yuya Tanaka, Yasuhiro Mori, Takefumi Yamamoto, Masaki Nishimura, Ikuo Tooyama, <u>Masaki Mori</u>*</p> <p>(#, equally contributing authors; *, corresponding author)</p> <p><i>Neuroepithelial cell competition triggers loss of cellular juvenescence.</i></p> <p>Scientific Reports, s41598-020-74874-4, 2020</p>
3	<p>Yosuke Kadota#, Faidruz Azura Jam#, Haruka Yukiue#, Ichiro Terakado, Takao Morimune, Ayami Tano, Yuya Tanaka, Sayumi Akahane, Mayu Fukumura, Ikuo Tooyama, <u>Masaki Mori</u>*</p> <p>(#, equally contributing authors; *, corresponding author)</p> <p><i>Srsf7 establishes the juvenile transcriptome through age-dependent alternative splicing in mice.</i></p> <p>iScience, doi.org/10.1016/j.isci.2020.100929, 2020</p>
4	<p>Tempei Sato, Kensuke Kataoka, Yoshiaki Ito, Shigetoshi Yokoyama, Masafumi Inui, <u>Masaki Mori</u>, Satoru Takahashi, Keiichi Akita, Shuji Takada, Hiroe Ueno-Kudoh, et al.</p> <p><i>Lin28a/let-7 pathway modulates the Hox code via Polycomb regulation during axial patterning in vertebrates.</i></p> <p>eLife, 9:e53608 DOI: 10.7554/eLife.53608, 2020</p>
5	<p>Ayami Tano#, Yosuke Kadota#, Takao Morimune#, Faidruz Azura Jam, Haruka Yukiue, Jean-Pierre Bellier, Tatsuyuki Sokoda, Yoshihiro Maruo, Ikuo Tooyama, <u>Masaki Mori</u>*</p> <p>(#, equally contributing authors; *, corresponding author)</p> <p><i>Juvenility-associated lncRNA Gm14230 maintains cellular juvenescence.</i></p> <p>Journal of Cell Science, doi: 10.1242/jcs.227801, 2019</p>

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年11月16-17日	森 雅樹、森宗孝夫、門田陽介、Faidruz Azura Jam, 田埜郁実、田中雄也、雪上晴加、赤羽紗由美、福村真優、秋田絵里奈、澤井千優、阿坂玲、西平愛、石川敦史、寶子丸佳音; 小児神経難病の治療法開発を目的とした基礎医学研究への取り組み; 第46回日本脳科学会、口頭発表
2	2019年11月16-17日	Takao Morimune, Masaki Mori; Establishment of the therapeutic approach for pediatric neurological disease utilizing juvenility-associated lncRNA. 第46回日本脳科学会、口頭発表
3	2019年11月16-17日	雪上晴加、門田陽介、Faidruz Azura Jam, 寺門一郎、森宗孝夫、田埜郁実、田中雄也、赤羽紗由美、福村真優、遠山育夫、森 雅樹; 若年性遺伝子 Srsf7 は年齢依存的スプライシングを通して若年性トランスクリプトームを形成する。第46回日本脳科学会、口頭発表 [奨励賞受賞]
4	2019年11月16-17日	Faidruz Azura Jam, Takao Morimune, Yosuke Kadota, Ayami Tano, Sayumi Akahane, Haruka Yukiue, Yuya Tanaka, Masaki Mori; "Elucidation of a new role for cell competition in the brain homeostasis" 第46回日本脳科学会、口頭発表
5	2019年11月16-17日	Yosuke Kadota, Faidruz Azura Jam, Takao Morimune, Masaki Mori. "Conservation of lncRNA between human and mice and their therapeutic potentials for neurological diseases" 第46回日本脳科学会、口頭発表 [奨励賞受賞]
6	2019年5月31日-6月2日	Masaki Mori, Takao Morimune, Yosuke Kadota, Faidruz Azura Jam, Ayami Tano, Yuya Tanaka, Haruka Yukiue, Sayumi Akahane, Mayu Fukumura. Utilization of juvenility-associated genes for treating pediatric neurological diseases. 第61回小児神経学会学術集会、口頭発表 [奨励賞受賞]
7	2019年5月31日-6月2日	Takao Morimune, Masaki Mori; 若年特性を活用した小児神経疾患の治療戦略。第61回小児神経学会学術集会、口頭発表 [優秀ポスター賞受賞]
8	2018, November 3-7	Masaki Mori, Takao Morimune, Faidruz Azura Jam, Yosuke Kadota, Ayami Tano, Yuya Tanaka, Haruka Yukiue, Sayumi Akahane, Mayu Fukumura. Identification of juvenility-associated long noncoding RNAs (JALNCs) as indispensable factors for the juvenile properties of the brain. Society for Neuroscience (SfN), Neuroscience 2018, November 3-7, San Diego, CA, USA.

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Journal of Cell Biology
2		
3		
4		