

課題番号	LS109
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 24 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	トランスポゾンと他の遺伝子を区別する仕組み ーゲノムにおける自己と非自己認識システムー
研究機関・ 部局・職名	慶應義塾大学・医学部・准教授
氏名	齋藤 都暁

1. 当該年度の研究目的

平成 24 年度は、スクリーニングで得られたトランスポゾン制御因子 13 種類の分子機能を解明する。これらの蛋白質が、Piwi-piRNA によるトランスポゾン抑制経路のどの段階に関わるか明らかにするとともに、各因子が結合する蛋白質因子、RNA 分子を同定することで、分子機能の詳細を明らかにする。更に、in vitro の piRNA 生合成系を開発し、piRNA が他の RNA 分子と区別されるために必要な配列特徴、修飾構造を解明する。一方、piRNA によるトランスポゾン抑制機構の解明も進める。このように Piwi 以外の蛋白質因子の役割解明を果たすことで、一連の piRNA 経路の分子機構とトランスポゾン制御機構を明らかにしたい。

2. 研究の実施状況

培養細胞 OSC における細胞内局在の解析から、ミトコンドリア上に局在する因子 Zucchini が同定されている。しかしながら、その piRNA 生合成過程における重要性は明らかなものの、どのような分子機能を持つのかは不明であった。Zucchini のマウスホモログ MitoPLD は、PLD スーパーファミリーに属し、カルジオリピン (CL) をフォスファチジン酸 (PA) に変換する触媒活性を持つことが知られる。一方、Zucchini のバクテリアホモログ Nuc は、DNA 及び RNA 切断酵素活性を持つことが報告されていた。そこで Zucchini が脂質代謝に関わることで piRNA 生合成に寄与するのか、それとも核酸切断活性を介して piRNA 生合成に関わるのか、検証することとした。我々は Zucchini の構造学的解析を東京大学の濡木博士と連携する一方、脂質代謝活性解析を東北大学の青木博士と連携し、遂行した。その結果、Zucchini に CL を PA に変換する触媒活性は認められず、立体構造解析は Zucchini が核酸認識に働くことを示唆した。そこで我々は、培養細胞 OSC において、Zucchini の立体構造から示唆される核酸認識能、核酸切断能に重要なアミノ酸残基に変異を導入し、その重要性を OSC 細胞によるレスキュー実験で証明した。更に、す Zucchini が試験管内で RNA 切断能を有することを明らかにした。以上の成果から、Zucchini が piRNA 生合成過程において、piRNA 前駆体を成熟型 piRNA に変換する RNA 切断酵素として働くというモデルを提示した (Nishimasu et al. Nature 2012)。一方、トランスポゾン抑制因子群については CG3893 遺伝子が重要であることを明らかにし、国外のミーティングにて発表した。現在、この成果を学術誌に投稿中である。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 2 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件 Nishimasu H, Ishizu H, <u>Saito K</u>, Fukuhara S, Kamatani MK et al. Structure and function of Zucchini endoribonuclease in piRNA biogenesis. <i>Nature</i> 491: 284–287 (2012)</p> <p>*<u>Saito K</u>. The epigenetic regulation of transposable elements by PIWI-interacting RNAs in Drosophila. <i>Genes & Genetic Systems</i> 88: 9–17 (2013) (*: Corresponding author)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 4 件</p> <p><u>Saito K</u>, Ohtani H, Shibuya A, Iwasaki YW, Siomi MC and Siomi H. Role of a Zn-finger protein, DmGTSF1, in the effector phase of the Drosophila somatic primary piRNA pathway. Keystone symposium, Vancouver, Canada. Mar 25, 2013 (Poster)</p> <p><u>Saito K</u>. Zucchini endoribonuclease is required for primary piRNA biogenesis. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Dec 14, 2012 (Oral, Invited)</p> <p><u>齋藤都暁</u> piRNA 生合成における Yb body とミトコンドリア外膜の機能, 国立遺伝学研究所研究集会, 11 月, 2012 (招待講演)</p> <p><u>齋藤都暁</u> 小分子 RNA の機能～遺伝子発現のセントラルドグマの新たな認識～, 神戸大学特別講義現代の生物学, 7 月, 2012(招待講演)</p> <p>一般向け 計 1 件 <u>齋藤都暁</u> 小分子 RNA が担う生命現象, 生命科学夏の学校, 8 月, 2012 (招待講演)</p>
<p>図書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>最先端・次世代研究開発支援プログラム「国民との科学・技術対話」の趣旨に従い、2012 年 7 月 26 日に慶應義塾大学信濃町キャンパスにて愛知県立明和高等学校(Super Science High School 指定校)の体験活動を行った。主として分子生物学実験体験を担当し、約 50 名の参加者が集う活気ある会となった。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	125,000,000	47,400,000	46,800,000	30,800,000	0
間接経費	37,500,000	14,220,000	14,040,000	9,240,000	0
合計	162,500,000	61,620,000	60,840,000	40,040,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	629,588	46,800,000	0	47,429,588	46,905,408	524,180	0
間接経費	0	14,040,000	0	14,040,000	14,040,000	0	0
合計	629,588	60,840,000	0	61,469,588	60,945,408	524,180	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	28,457,216	解析用PC、ハイブリダイゼーション・インキュベーター、実験 用器具・試薬等
旅費	884,380	国内/国際学会参加
謝金・人件費等	12,262,879	博士研究員等人件費
その他	5,300,933	解析等外注 他
直接経費計	46,905,408	
間接経費計	14,040,000	
合計	60,945,408	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
該当なし				0		
				0		
				0		