

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	21228003	研究期間	平成21年度～平成25年度
研究課題名	スプライシング因子の新機能に関する化学遺伝学研究	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	吉田 稔 (理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・主任研究員)

【平成24年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
○ A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

低分子阻害剤を活用した生物機能の解析は、我が国が世界的に優る分野のひとつで、研究代表者が発見した世界初のスプライシング阻害剤 SSA は、関与する複合体 SF3b への結合、未熟 RNA の核内繫留からの解放、クロマチンの状態変化、核内 ncRNA の局在異常、核内構造体の異常など、スプライシングが影響する未解明事象に迫れる重要な薬剤である。各種検定法を確立し、SSA 添加で起きている種々の変化を検出し、それらへの Ago1, SF1, hnRNP U, DGCR8 等の関与を発見したことは、順調な研究進展の証左である。一方、阻害剤が単に標的複合体の活性を失わせるだけなら、その遺伝子抑制で同じ現象が起るはずだが、いくつかは SF3b 存在下の SSA 添加でのみ認められ、阻害剤が結合した標的複合体が新たな機能をもつと考えざるを得なくなった。

この常識を超えた展開は、当初計画の変更を必要としたが、研究代表者らは広範な情報に基づき適切に対応しており、当初目標を超える成果が期待できる。一流学術誌から一般講演会までの成果公表も評価できる。

【平成26年度 検証結果】

検証結果	<p>スプライシング因子が pre-mRNA の切断・結合反応のみでなく、多様な核内現象に関わっていることを既に研究進捗評価段階で明らかにし、さらにその後、U1 snRNP 機能抑制が長鎖非コード RNA やその他の潜在的ポリ A 付加を活性化することを明らかにした。一方、低分子性スプライシング阻害化合物 SSA の添加効果の多様性と SSA の標的である SF3b ノックダウン効果の相違が判明したため、SSA-SF3b 複合体が新たな優性的阻害作用をもつ可能性を考え、計画を変更して SSA-SF3b 複合体の新たな標的分子の探索と機能の検証を目指した。しかし、その結果についての公表がなく、今後一部課題を残した。したがって総合的に判断すると当初目標を大きく超える成果は得られなかったが、当初目標に対し期待どおりの成果があったと言える。</p>
A	