

## 16. 二本鎖 RNA 結合タンパク質 NF90 及び NF45 の共発現はマイクロ RNA (miRNA) の初期転写産物を蓄積する

坂本 修士<sup>1</sup>、小味 秀行<sup>1</sup>、青木 一真<sup>2</sup>、縣 保年<sup>3</sup>、森澤 啓子<sup>1</sup>、苫谷 文子<sup>1</sup>、玉置 信行<sup>4</sup>、波多野 悦朗<sup>4</sup>、谷口 武利<sup>1</sup>

1 高知大・総合研究センター, 2 バイオ産業情報化コンソーシアム・生物情報解析研究センター,  
3 大阪母子センター, 4 京都大学 肝胆膵・移植外科

以前単離した二本鎖 RNA 結合タンパク質 NF90 (*Sakamoto et al Biochemistry Vol 38 (11) 3355-3361*) の生体内機能に関しては不明な点が多く残されている。近年、核内において miRNA 遺伝子の初期転写産物である primary-miRNA (pri 体) を切断し、precursor-miRNA (pre 体) に変換する Drosha を中心とした Large complex に NF90 family とそのパートナーである NF45 が含まれることが示された。そこで、Drosha-DGCR8 による pri 体の切断活性における NF90 family-NF45 の影響を検討した。In vitro pri-miRNA 切断アッセイを行なったところ、NF90 family-NF45 を共発現させると、Drosha-DGCR8 による pri 体の切断活性は著しく抑制された。また、これらの蛋白質を高発現した HEK293T 細胞では、pri 体が著しく蓄積することがわかった。RNA polymerase II の阻害剤である  $\alpha$ -amanitin を用いた阻害実験では、この pri 体の蓄積が転写活性化によるものではないことが明らかとなった。ところが、NF90 family と内在性の Drosha-DGCR8 複合体との相互作用は認められなかった。一方、NF90 family-NF45 は内在性の pri-miRNA と結合することがわかった。従って、NF90 family-NF45 共発現による pri 体の蓄積は、これらの蛋白質が pri 体に結合し、切断活性に必須な Drosha-DGCR8 複合体が pri 体の切断部位に接近できず、切断反応が低下するためではないかと想定している。

NF90 family-NF45 は、分化度が低い細胞が多く集まっている胸腺、卵巣、精巣で発現が高い。また、以前我々は、血球分化に伴い NF90 の発現が低下することを見い出した。従って、未分化な細胞ほどこれらの蛋白質の発現が増加するのではないかと考えている。近年、多くの miRNA が正常細胞と比較し、癌細胞で発現が低下していることが報告されている。また、この発現低下は低分化の癌ほど顕著になる。従って、分化度が低い癌細胞における miRNA の発現低下は、NF90 family-NF45 の発現が増加した結果、miRNA 生合成経路が抑制されるために生じるのではないかと想定している。現在、臨床検体を用い、この仮説の検証を行なっている。