平成 19 年　02 月　28 日

氏名　呉　寿栄　　印

２１世紀ＣＯＥプログラム

拠点：大学院工学系研究科
応用化学専攻、化学システム工学専攻、
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成１８年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏　　名	ご　じゅえい 呉　寿栄	生　年　月　日
所属機関名	東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻	
所　在　地	〒113-8656 東京都文京区本郷７丁目３番１号	
申請時点での 学　　年	博士課程２年生	
研究題目	The transcription factor Yin Yang 1 is involved in DNA damage-induced transcriptional activation of p73	
指導教員の所属・氏名	工学系研究科マテリアル工学専攻・片岡　一則	

氏　　名 呉 寿栄

I　研究の成果　（1000字程度）

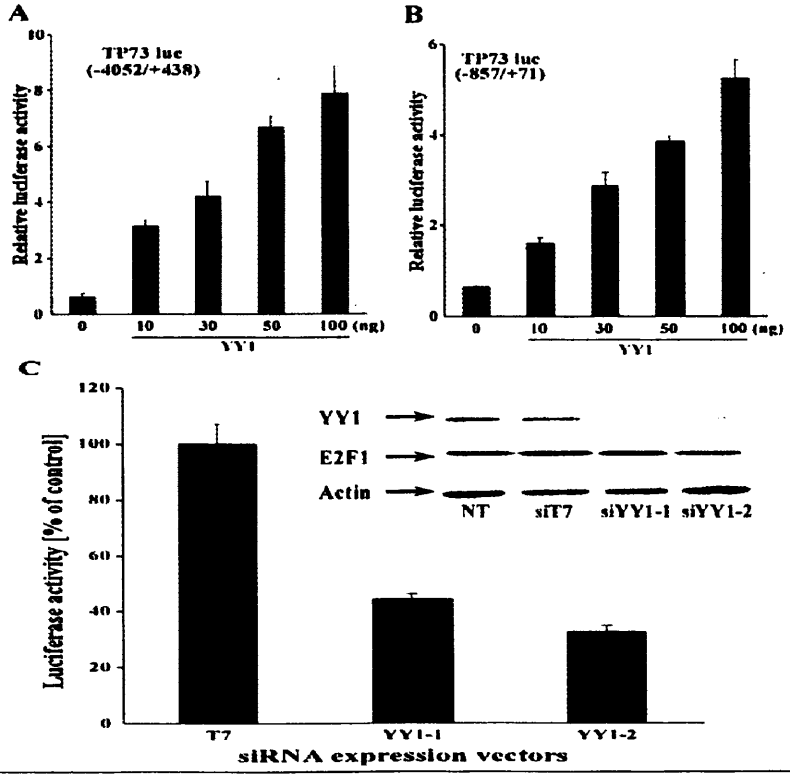
（図表も含めて分かりやすく記入のこと）

RNA 干渉（RNA interference, RNAi）とは、二本鎖 RNA によってその配列特異的な messenger RNA (mRNA)が切断され、結果として標的遺伝子の発現が抑制される現象である。RNAi は 2006 年のノーベル医学生理学賞の受賞対象である。現在、RNAi 技術は基礎的な遺伝子解析や生命現象の解析によく使われているほか、難病の治療への応用等、遺伝子治療方法としても世界中の研究者たちが力を入れて研究している。

RNAi 経路の中間産物である（**short interfering RNA, siRNA**）を細胞に導入することで RNAi が誘導され、内在性遺伝子を効率よく、かつ特異的に抑制することができるので、RNAi 技術は遺伝子解析の最有力なツールの一つとして用いられている。我々は pU6i cassette vector を用いて U6 promoter を用いた siRNA 発現ベクターライブラリーを構築した。このライブラリーを用いてスクリーニングを行って細胞の生命の解明に役割を果たしている Rb-E2F1 pathway に関わる遺伝子をピックアップして、更に解析する。

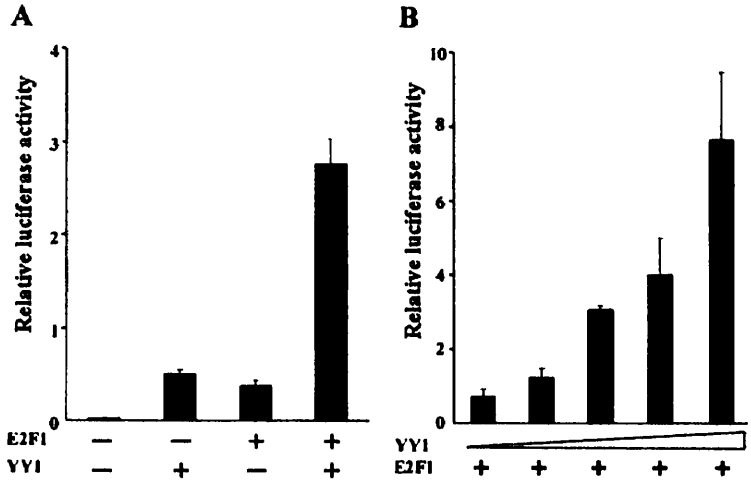
今までの結果に基づいて、転写因子 **Ying Yang 1**（**YY1**）と p53 の homology である **p73** 癌抑制遺伝子の関係が示唆されているので、現在、この二つの遺伝子のメカニズムを解析している。**p73** promoter で制御されている Reporter 遺伝子を用いてアッセイを行った結果、**p73** reporter 遺伝子の活性は **YY1** の発現量に依存的であることが明らかになった（**Fig.1**）。この結果から、転写因子 **YY1** は **p73** 癌抑制遺伝子の上流遺伝子であることが示されている。

FIG. 1



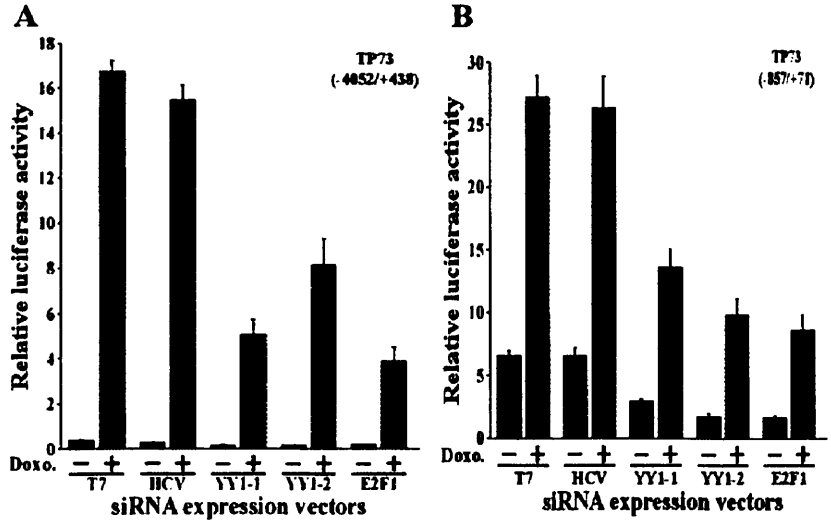
さらに、YY1 遺伝子を p73 癌抑制遺伝子の上流遺伝子として知られている E2F1 と一緒に co-transfection すると、p73 癌抑制遺伝子の活性が更に著しく上がることが分かった(Fig. 2)。

FIG. 2



一方、抗がん剤（例えば、Doxorubicin）は細胞内の癌抑制因子 p73 を誘導して apoptosis を引き起こすことができる。特に、p53 が変異した場合にはこの経路は癌治療にとって極めて重要であると知られている。我々は YY1 の shRNA expression vector を用いて細胞内の YY1 をノックダウンすることで、Doxorubicin で誘導された p73 の活性の上昇が抑制されることを証明した(Fig. 3)。

FIG. 3



さらに、免疫染色と免疫沈降で YY1 は E2F1 と共に局在し、複合体を作っていることから、両者が相互作用して p73 を制御する可能性が示された。以上のことから YY1 遺伝子は転写因子として p73 を制御していることが分かり、抗がん剤により p73 が誘導され、apoptosis を起こす過程には YY1 が役割を果たしていることが示唆された。この研究は癌遺伝子機能の解明、さらに、癌の治療につなげると期待される。

氏　　名 呉 寿栄

Ⅱ（1）　学術雑誌等に発表した論文Ａ（掲載を決定されたものを含む.）

共著の場合、申請者の役割を記載すること.

（著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入）

氏　　名 呉 寿栄

Ⅱ（2）学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文

（共同研究者（全員の氏名）、題名、発表した学会名、場所、年月を記載）

1. Shou-rong Wu, Makoto Miyagishi, Kazunari Taira. "Analysis of Rb-E2F1 signaling network in Apoptosis by siRNA vector library". The 3rd International Symposium on Frontier of Nanochemistry and Nanomaterials-Center of Excellence of Human-Friendly Materials based on Chemistry, Takeda Hall, the University of Tokyo, and Sanjo Kaikan, the University of Tokyo. Oct. 3-4, 2005
2. Shou-rong Wu, Makoto Miyagishi, Kazunori Kataoka. "Yin-Yang 1 Activates the p73 Promoter, and Cooperates to Amplify p73 Promoter Activity with E2F1". The 4th COE 21 International Symposium on Human-Friendly Materials based on Chemistry: Frontier of Human-Friendly Materials and Processes for Sustainable Society, Yayoi Auditorium, the University of Tokyo, the University of Tokyo. Oct. 10-11, 2006