

疾患に関わる非AUG型上流ORFの情報工学的網羅同定法の開発

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-12-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Takahashi, Hiro メールアドレス: 所属: |
| URL | https://doi.org/10.24517/00059807 |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



[◀ Back to previous page](#)

疾患に関わる非AUG型上流ORFの情報工学的網羅同定法の開発

Publicly

| | | |
|-------------------------------|--|-----|
| Project Area | Nascent-chain Biology | All |
| Project/Area Number | 17H05659 | |
| Research Category | Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area) | |
| Allocation Type | Single-year Grants | |
| Review Section | Biological Sciences | |
| Research Institution | Kanazawa University | |
| Principal Investigator | 高橋 広夫 金沢大学, 薬学系, 准教授 (30454367) | |
| Project Period (FY) | 2017-04-01 – 2019-03-31 | |
| Project Status | Granted (Fiscal Year 2018) | |
| Budget Amount *help | ¥7,540,000 (Direct Cost: ¥5,800,000, Indirect Cost: ¥1,740,000) Fiscal Year 2018: ¥3,770,000 (Direct Cost: ¥2,900,000, Indirect Cost: ¥870,000) Fiscal Year 2017: ¥3,770,000 (Direct Cost: ¥2,900,000, Indirect Cost: ¥870,000) | |

Keywords バイオインフォマティクス / 新生鎖 / uORF / オミックス

Outline of Annual Research Achievements

ゲノム上には非翻訳領域(UTR)が存在し、UTRに存在する上流ORF(uORF)は、下流のmORFの翻訳を阻害機能を持つことが近年注目され始めているが、その全貌はよく分かっていない。これまでに申請者は、種間で進化的に保存されている上流ORF(CPuORF)を網羅同定するバイオインフォマティクス手法の開発に取り込んできた。本研究の目的は、疾患に関わるCPuORFを同定することである。当該年度で開発した新手法には、データベースのコンタミ除去のためのデータクレンジング技術、冗長性をおさえるための技術などを盛り込んであり、ある程度、定量的にデータの真偽を扱うことができるのが本手法の特徴である。AUG型のCPuORFを同定する新手法としては、ESUCA法は、ほぼ完成に至り、本手法をヒトゲノムに応用した。その結果、従来法でも同定可能な遠縁種にわたって進化的に保存されているCPuORFだけでなく、近縁種でしか保存されていない新手法でないと同定できないようなCPuORFも同定することができた。プログラムで自動で同定したCPuORFには、偽陽性が含まれている可能性もあり、手動でのチェックを必要としたため、予定より若干計画が遅れているが、ある程度、効率的にチェックすることも可能となってきた。現在、同定したヒトCPuORFの実験的検証を進めている。実験中の機能CPuORFには、疾患と関連しそうな遺伝子の上流にあるものも含まれ、疾患と翻訳アレストとの関係性を明らかにすることが可能である。非AUG型のCPuORFを同定する手法については現在取り組んでいるところである。

Current Status of Research Progress

Current Status of Research Progress
3: Progress in research has been slightly delayed.

Reason

AUG型のCPuORFを同定する手法としてESUCA法は、完成させたが、今後の、ESUCA法の拡張性を犠牲にせず、非AUG型のCPuORFを同定する機能を実装することが難航しており若干遅れている。また、出力結果のマニュアルチェックが想定外に時間がかかった。

Strategy for Future Research Activity

昨年度完成させたAUG型CPuORFの同定手法ESUCA法の非AUG(CUG, UUG, GUG, ACG, AGG, AAG)の対応化を行う。また、CPuORFと疾患との関連解析・実験的な機能検証を行う。NCBIのdbSNPなどの多型情報データベースには、ヒトに関するSNPだけでも、5000万以上も登録されており、このうち約半数が、遺伝子外に存在し、残り半分の遺伝子内に存在するSNPの半分以上が、5'UTR、3'UTR、イントロン上にある。これまで、特に、「アミノ酸置換を伴うcoding SNP (cSNP)」や「プロモーター位置にあるregulatory SNP (rSNP)」が、疾患関連多型として注目されてきた。一方で、他の種類のSNP (iSNP, gSNPなど)が、統計的に有意に疾患と関連していても、解釈困難で、ほとんどのものは放置されてきた。本提案や本領域で網羅的同定したCPuORFのデータベースと、dbSNPの情報をつき合わせることで、疾患関連の新SNPを同定することが可能となる。国立がん研究センターなどで得られたがんオミックスデータにおけるSNP及びCNV等の構造多型データ、SNV及びIndelなどの変異やweb上のCOSMIC(Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)など後天的な体細胞変異のデータベースも活用し、疾患と関連するCPuORFを同定する。強く疾患と関連するCPuORFは、一過性発現系を用いて、実験的に機能の有無を検証する。

Report (1 results)

2017 Annual Research Report

Research Products (6 results)

| | All | 2018 | 2017 |
|--|-----|-----------------|--------------|
| | All | Journal Article | Presentation |
| [Journal Article] Identification of Arabidopsis thaliana upstream open reading frames encoding peptide sequences that cause ribosomal arrest. | | | 2017 |
| [Presentation] シロイヌナズナTTM3遺伝子の上流ORFは後期促進複合体の構成因子をコードする | | | 2018 |
| [Presentation] シロイヌナズナのzinc-finger様タンパク質AS2と核小体タンパク質は葉の裏側化因子ETT/ARF3のgene body DNAメチル化維持に関わる | | | 2018 |
| [Presentation] Development of bioinformatic method for identification of functional upstream open reading frames on the basis of evolutionary conservation on eukaryotic genomes | | | 2017 |
| [Presentation] 配列データベース横断解析に基づくタンパク質の翻訳制御配列の網羅同定法開発 | | | 2017 |
| [Presentation] Epigenetic repressor AS1-AS2 and DNA replication factors control ARF3 in leaf development | | | 2017 |