

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 24 年 4 月 2 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 京都大学 放射線生物研究センター

職名 教授

研究代表者 高田 穣

勤務先所在地 〒606-8501

京都市左京区吉田近衛町

電話番号 075-753-7563

ファックス番号 075-753-7564

E-メール mtakata@house.rbc.kyoto-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10014)

1. 研究プロジェクト 名と共同研究 課題名	「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 代謝ストレスおよび DNA 損傷による細胞老化の分子機構			
2. 共同研究目的	細胞老化におけるストレスシグナル機構を動物モデル細胞とヒト細胞を用いて解析する			
3. 共同研究期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 高田 穓	53	京都大学・放射線 生物研究センター 同上	教授	動物モデル細胞を用いた細胞老化シ グナルの解析
(分担研究者) 石合 正道	46		同上	同上
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員		分野名	遺伝子情報	氏名 山下孝之

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

細胞老化は様々なストレスに対する共通の細胞応答であり、加齢や代謝疾患にともなう臓器障害の基礎をなしている。その機構には DNA 損傷や代謝ストレス、炎症反応などが相互作用しつつ関与すると考えられるが、全貌はまだ明らかではない。DT40 細胞株は複数の遺伝子のノックアウトやノックインが容易にでき、動物細胞における複雑な生命現象を遺伝学的に解析する強力なツールとして広く用いられている。申請者らはこれまでに DT40 を駆使して DNA 損傷応答機構を解析し、様々な知見を得てきた。

本共同研究においては、これらのモデル細胞系とヒト細胞系の特長を組み合わせて、細胞老化をもたらす活性化がん遺伝子発現等によるストレスシグナルの本態をさぐることを目的とする。

7. 共同研究の成果

本年度は、東京薬科大学の松下博士らとの共同研究によって、炎症と DNA 損傷シグナルの関係について新たな知見を得た。具体的には、DNA 損傷シグナル伝達系 Fanconi anemia 経路の中心的蛋白である FANCD2 が、炎症反応を引き起こす主要転写因子 NF- κ B と特異的に結合して、炎症性サイトカイン TNF- α の産生を抑制することを見出した。DNA 損傷、炎症性サイトカイン、細胞老化は互いに密接に関連することが知られており、私達の知見は、その分子基盤の解明に貢献すると考えられる。

また、私達は DNA 損傷による複製障害のシグナル伝達に中心的役割を果たすプロテインキナーゼ ATR の活性化に Fanconi anemia コア複合体の構成蛋白である FANCA が必要であることを見出した。山下教授らは、レンチウイルス・ベクターを用いた発がん遺伝子の導入によって複製障害を誘導するシステムを構築しており、これらの実験系を用いて、ATR 活性化制御機構の解析を行っている。

この共同利用研究の枠組みで、山下教授と高田は、互いにもつがん遺伝子 cDNA などの材料を共有し、さらに我々の構築した細胞を山下研究室で解析するなどの密接な研究協力をすすめている。さらに、高田は 11 月に山下研究室を訪問し、互いの研究成果について情報交換とディスカッション、セミナーを行った。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

松下暢子、菊間啓太、太田莉英子、蹲龍介、徳山剛士、高田穰、胡桃坂仁志、山下孝之、稻留涼子、柳茂 フアンコニ貧血蛋白 FANCD2 による NF- κ B 転写制御機構の解析 第34回日本分子生物学会年会(平成 23 年 12 月 15 日、横浜)

Matsushita N, Endo Y, Sato K, Kurumizaka H, Yamashita T, Takata M, Yanagi S. Direct inhibition of TNF- α promoter activity by Fanconi anemia protein FANCD2. PLoS One. 2011;6(8):e23324. Epub 2011 Aug 31.