

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 学習院大学理学部生命科学科
 職名 教授
 研究代表者 花岡 文雄
 勤務先所在地 〒171-8588 東京都豊島区目白 1-5-1
 電話番号 03-3986-0221(内線 6457)
 ファックス番号 03-5992-1029
 E-メール fumio.hanaoka@gakushuin.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 11024)

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	細胞老化における複製ストレス応答とクロマチン蛋白修飾の分子ネットワークの解明			
2. 共同研究目的	細胞老化において複製ストレス応答とクロマチン蛋白修飾の分子ネットワークが果たす役割を解明すること			
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) 花岡 文雄	66	学習院大学理学部 生命科学科	教授	細胞老化における損傷乗り越え DNA 合成の役割の解明
(分担研究者) 横井 雅幸	42	学習院大学理学部 生命科学科	助教	動物モデルを用いた損傷乗り越え DNA ポリメラーゼの機能解析
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して共通に見られる細胞応答であり、加齢や代謝疾患とともに腸器障害の基礎をなしている。その誘導には DNA 損傷、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、分子機構は十分明らかではない。申請者はこれまで一貫して DNA 損傷による複製ストレスへの応答機構、特に損傷乗り越え DNA 合成の分子機構を研究してきた。最近、複製ストレスがクロマチン蛋白の種々の修飾を介して細胞老化の誘導に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。そこで本研究においては、損傷乗り越え DNA 合成の役割に焦点を当てて、この分子ネットワークのメカニズムと機能を解明する。

7. 共同研究の成果

本年度は、山下博士のグループとの共同研究によって、以下のような成果を得た。

(1) 分子シャペロン Hsp90 は種々の蛋白変性ストレスや細胞内代謝状態によって調節され、特にがん細胞において活性化されている。一方、損傷乗り越え DNA 合成に関与する Y ファミリー・ポリメラーゼの一員である REV1 は突然変異の導入に重要な役割を演じている。私達は、Hsp90 が REV1 の構造制御を介して、その安定性や DNA 損傷部位への動員を促進することを見出した。この知見は、種々のストレスを受けている細胞やがん細胞において変異率を変化させる新たな機構を示唆する。

(2) 発がん遺伝子の活性化は細胞老化とゲノム不安定性を誘導するが、その分子機構の詳細は不明である。私達は、発がん遺伝子の活性化が引き起こす異常 DNA 合成が、クロマチン蛋白の修飾状態を変化させ、Y ファミリー・ポリメラーゼを動員することを見出した。これらの知見は、発がん初期過程に見られる細胞老化やゲノム不安定性における損傷乗り越え DNA 合成の新たな役割を示唆する。

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。)

Pozo FM, Oda T, Sekimoto T, Murakumo Y, Masutani C, Hanaoka F, Yamashita T. Molecular chaperone Hsp90 regulates REV1-mediated mutagenesis. Mol Cell Biol. 2011; 31(16):3396-409.

関本隆志、小田司、益谷央豪、花岡文雄、山下孝之 Y-family DNA ポリメラーゼによる損傷乗り越え DNA 合成は cyclin E 過剰発現による DNA 複製ストレス応答に関する 第34回日本分子生物学会年会(2011年12月13-16日、横浜)