

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28年4月18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 助教
研究代表者 横井 雅幸

下記のとおり平成27年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 14027)

1. 共同研究課題名	細胞老化と発がんにおける複製ストレス・シグナルとクロマチン動態の解明			
2. 共同研究目的	細胞老化と発がん機構を DNA 複製ストレス・シグナルとクロマチン動態の側面から解明する			
3. 共同研究期間	平成 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 横井 雅幸	学習院大学理学部生命科学科	助教	酵母・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	
(分担研究者) 花岡 文雄	学習院大学理学部生命科学科	教授	損傷乗り越え DNA 合成ポリメラーゼの機能と制御	
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

複製ストレス・シグナルは、DNA 損傷応答、クロマチン動態などを介して、細胞老化やがん化に重要な役割を果たす。しかし、その全貌はまだ明らかではない。申請者はこれまで一貫して複製ストレスにおける DNA 損傷応答を、特に損傷乗り越え(TLS)DNA ポリメラーゼの役割を中心に研究してきた。昨年度は、DNA の過剰複製に TLS ポリメラーゼが関与することを明らかにした。今年度は、c-myc 発がん遺伝子が惹起する複製ストレスに TLS ポリメラーゼが関与することを見出しているため、その分子機構と機能的役割の詳細な解析を中心として、細胞老化やがん化に関与する分子ネットワークを解明する。

7. 共同研究の成果

薬剤によってがん遺伝子 c-myc 過剰発現を誘導できるモデル細胞系を用いて、まず各 TLS ポリメラーゼの発現を抑制して細胞増殖に対する効果を検討したところ、Pol-eta の発現抑制が特異的に細胞周期を G2 期において延長させ、細胞死も誘導することが判明した。また、これと相関して、DNA 二重鎖切断の発生が誘導され、DNA 複製フォークの停止が亢進することが明らかになった。また、この時間経過と一致して Pol-eta は DNA 複製部位に集積することが観察された。以上の結果は、Pol-eta が c-myc による DNA 複製停止部位に動員され、複製フォークの再開に働くことを示唆する。したがって、c-myc がん遺伝子が誘導する複製ストレスの制御において Pol-eta が重要な働きをすることが明らかになった。

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を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出して下さい。)

- 1) Kurashima K, Sekimoto T, Oda T, Hanaoka F, Yamashita T: Pol-eta, a member of Y-family polymerases, prevents generation of DNA double strand breaks induced by c-myc expression. 第75回 日本癌学会学術総会 (2015年10月8-10日、名古屋)
- 2) 倉島公憲、関本隆志、小田司、川端剛、花岡文雄、山下孝之: Y-family 損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ (Y-Pol) の一員 Pol η は MYC がん遺伝子の誘導する複製ストレスを軽減する 第38回 日本分子生物学会 (2015年12月1-4日、神戸)