

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21日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 広島大学大学院理学研究科
数理分子生命理学専攻
職 名 教授
研究代表者 井出 博

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: 14028)

1. 共同研究課題名	DNA-蛋白架橋と複製ストレス応答				
2. 共同研究目的	DNA-蛋白架橋と複製ストレスが原因となる細胞の老化・がん化の関係を解明する				
3. 共同研究期間	平成 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 年 3 月 30 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) 井出 博	広島大学大学院理学研究科		教授	DNA・蛋白架橋修復機構の解析	
(分担研究者) 中野敏彰	広島大学大学院理学研究科		助教	DNA・蛋白架橋による複製ストレスの解析	
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

DNA-蛋白クロスリンクによって生ずる複製ストレスに対する分子ネットワークを、損傷乗越え DNA ポリメラーゼの役割を中心に解明し、この細胞老化、発がんにおける役割を解明する。このために、DNA-蛋白クロスリンクが GFP 標識 DNA ポリメラーゼの細胞内局在におよぼす影響や、DNA 合成における因子を iPOND や DNA fiber 法を用いて解析する。また、これらの分子レベルでの事象と、細胞の老化やがん化という細胞レベルの現象の関係を明らかにする。

7. 共同研究の成果

DNA-蛋白クロスリンク(DPC)を誘発すると考えられるアルデヒドの細胞毒性のメカニズムを明らかにすることを目的として、種々のアルデヒド化合物を用いて、毒性に与える細胞側要因について解析した。その結果、飽和アルデヒドの弱い細胞毒性を軽減するには、DNA 修復が必須であることを見出した。興味深いことに、DPC や DNA 二重鎖切断の修復よりも DNA 二重鎖間クロスリンクの修復が重要な役割を果たすことが示唆された。一方、毒性の高い α, β 不飽和アルデヒドによる細胞毒性は完全に蛋白毒性に依存していた。この DNA 損傷非依存性の細胞毒性は部分的にアルデヒドによる細胞内グルタチオンの減少とチオレドキシン-1 の酸化を介するものであることが判明した。以上の結果は、アルデヒドの細胞毒性における DNA と蛋白の損傷が、細胞の老化やがん化を促進する分子機構に新たな知見を提供する。

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部提出してください。)