

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 31 年 4 月 12 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立がん研究センター研究所
職 名 主任研究員
研究代表者 塩谷文章

下記のとおり平成 30 年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 16033)

1. 共同研究課題名	複製ストレスが誘導する発がん・細胞老化における ATR キナーゼの作用機構			
2. 共同研究目的	ATR キナーゼによる特異的な基質タンパク・リン酸化を同定し、複製ストレスによって誘導される発がん、細胞老化モデルにおける機能を解析する。			
3. 共同研究期間	平成 30 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 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) 塩谷文章	国立がん研究センター研究所	主任研究員	発がんストレスによる ATR 活性化機構と基質蛋白の解析	
(分担研究者)				
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

がん細胞の生存は、発がん遺伝子が誘導する複製ストレス(発がん性複製ストレス)への細胞応答系に依存している。したがって、この応答に関与する分子は腫瘍選択的な治療の標的として注目される。中でもATR キナーゼの阻害剤は臨床治験が進行中であり期待が大きい。また、ATR キナーゼは種々のがんで発現が亢進しており、発がん性複製ストレスに対する細胞の耐性を高めることによって発がんを促進する可能性が考えられる。しかし、その作用機構には未解明の点が多い。そこで、申請者は、これを解明し、より効果的な治療標的を同定する目的で研究を行っており、以下の点において山下博士らと共同研究を計画している。

- ・ 山下博士らは、いくつかの発がん遺伝子の発現によって複製ストレスを誘導する実験系を確立している。また薬剤等によって複製ストレスを介して細胞老化を誘導する機構を解析している。そこで、申請者らがこれまでに見出したATRの基質候補の機能をこれらの実験系において、解析する。
- ・ 山下博士らが研究している損傷乗り越えポリメラーゼとATRの相互作用を解析する。
- ・ 前年度、申請者はDNA複製を1分子レベルで解析するDNAファイバー法を山下博士のグループより習得した。これを利用して、ATRシグナルがDNA複製ダイナミクスに与える影響を解析する。

7. 共同研究の成果

肺腺がん細胞において、SWI/SNFファミリーに属するクロマチン・リモデリング因子SMARCA4の欠損がATR阻害剤感受性に対するバイオマーカーとなりうることを見出した。この仕組みに複製ストレスの亢進が関与することを証明するために、山下博士のグループから習得したDNAファイバー法を用いて複製ダイナミクスへの影響を解析したところ、SMARCA4の欠損細胞においてforkの進行停止や分解が亢進すること、およびATR阻害剤による細胞死の原因となるssDNA露出が増加することを見出した。現在、さらに詳細なメカニズムを解析中である。

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。)