

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

令和 2 年 4 月 10 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
職 名 教授
研究代表者 益谷 央豪

下記のとおり令和元年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 18007)

1. 共同研究課題名	発がん遺伝子が生ずる DNA 損傷応答における PCNA ユビキチン化の役割			
2. 共同研究目的	DNA 損傷応答は細胞のがん化や老化に重要な役割を果たしている。申請者らは、紫外線や過酸化物が生ずる DNA 損傷ストレス応答における PCNA ユビキチン化や損傷乗り越え DNA 合成(TLS)の役割を研究し、新しい知見を得てきた。最近、山下博士らのグループはがん遺伝子 Myc が誘導する DNA 損傷応答への TLS の関与を見出しており、本共同研究はその分子機構することを目的とする。			
3. 共同研究期間	平成31年 4月 1日 ~ 令和 2 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) 益谷 央豪	環境医学研究所	教授	研究の総括	
(分担研究者) 金尾 梨絵	環境医学研究所	助教	PCNA ユビキチン化実験・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	遺伝子情報分野	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。

(課題番号: 18007)

6. 共同研究計画

申請者は、紫外線や酸化ストレスがによる DNA 損傷応答におけるモノユビキチン化 PCNA と Y-ファミリー・ポリメラーゼの結合の構造的基盤や、PCNA ユビキチン化の制御における脱ユビキチン化酵素 USP1, USP7 の機能について研究を行ってきた。一方、山下博士らは発がん遺伝子 Myc の活性化が PCNA モノユビキチン化を介して Y-ファミリー・ポリメラーゼの一員である Pol-eta を動員して DNA 損傷による細胞障害を軽減することを見出した。そこで、本共同研究においては、これらの知見に基づき、がん遺伝子誘導性 DNA 損傷に対する PCNA ユビキチン化の制御機構とその機能的役割を中心に解明する。

7. 共同研究の成果

PCNA のユビキチン化には Rad6-Rad18 ユビキチン・リガーゼによるモノユビキチン化と、HLTF ユビキチン・リガーゼによるポリユビキチン化が知られている。各々の PCNA ユビキチン化は異なる DNA 損傷応答経路、すなわち損傷乗り越え DNA 合成とテンプレート・スイッチを活性化して DNA 損傷への耐性に関与する。しかし、このふたつの経路のいずれを選択するのか制御する機構はほとんど不明である。申請者らは、ユビキチン特異的分解酵素 USP7 が PCNA や p53 のポリユビキチン鎖を分解する仕組みを解明した。山下教授らは Myc がん遺伝子の活性化による PCNA ポリユビキチン化レベルの増加を見出しており、この制御における USP7 の役割について、今後の共同研究における進展が期待できる。

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のある論文、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。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文