

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 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科
応用分子腫瘍学

職 名 教授

研究代表者 太田智彦

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:19017)

1. 共同研究課題名	グアニン四重鎖構造の形成と機能			
2. 共同研究目的	グアニン四重鎖(G4)構造はグアニンを多く含む DNA や RNA が形成する高次構造のひとつである。ヒトゲノムには 1 千～1 万の G4 が含まれ、転写、複製、組み換え、テロメア維持、エピゲノム制御などに関与する。その異常はゲノム不安定性、神経疾患、がんなどの病態に密接に関連する。本共同研究では、発がんシグナルが誘導する複製ストレスにおける G4 形成や機能を解析する。			
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) 太田智彦	大学院医学系研究科	教授	研究の総括	
(分担研究者) 呉文文	大学院医学系研究科	准教授	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。

(課題番号: 19017)

6. 共同研究計画

申請者らは、抗体を用いて G4 構造を可視化することによって、BRCA1 に結合するユビキチン・リガーゼ HERC2 が BLM や WRN ヘリカーゼを介して、がん細胞において G4 を解消することを見出した。山下博士らは発がん遺伝子の活性化細胞で G4 が増加するという予備的知見を得ている。そこで、申請者らの研究で得た最新の知見や技術を用いてその仕組みをさらに解析し、細胞がん化や老化における G4 形成機構や生物学的意義を明らかにする。

7. 共同研究の成果

申請者らは、HERC2 が G4 構造を解消(unfolding)するヘリカーゼである BLM、WRN と一本鎖 DNA 結合タンパク質 RPA の複合体を制御することによって G4 形成を抑制することを明らかにした。最近さらに、この HERC2 の作用が ATR によってリン酸化を受けた RPA のユビキチン依存性分解を介することを明らかにした。一方、山下博士らは、Myc 活性化が G4 の増加を引き起こし、G4 安定化化合物 PDS による DNA 損傷と細胞死を相乗的に促進するという結果を得ている。現在、Myc 活性化腫瘍細胞における HERC2 の阻害が同様の効果を示す可能性を検討中である。

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