

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 3 年 4 月 15 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 2 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を解明することを目的とする。			
3. 共同研究期間	令和 2 年 4 月 1 日 ~ 令和 3 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 生体膜機能分野	氏 名	山下孝之 関本隆志

※ 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

申請者は、紫外線や酸化ストレスによる 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、関本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 TLS と相同組換え修復(HDR)を活性化して DNA 損傷への耐性に関与する。しかし、PCNA のユビキチン化を介して TLS と HDR のどちらを選択するのかを制御する機構はほとんど不明である。申請者らは *in vitro* 系において PCNA ユビキチン化の制御機構を解析し、PCNA が Rad6-Rad18 によるモノユビキチン化に続いて HLTf によるポリユビキチン化を受ける場合には、PCNA 三量体の全サブユニットがモノユビキチン化を受ける必要があることを見出した。この結果は TLS と HDR の選択において PCNA ユビキチン化制御の重要な側面を示す。関本博士らは、がん遺伝子 Myc の活性化が誘導する複製ストレスに応じて PCNA のポリユビキチン化よりもモノユビキチン化が優位に起こり、TLS ポリメラーゼがストレス部位に動員されることを示した。さらに Myc 活性化がグアニン四重鎖(G4)構造を増加させ、G4 安定化剤が複製ストレスと DNA 損傷を相乗的に増強するという結果を得ている。この時に PCNA ユビキチン化や TLS/HDR のバランスがどのように変化するのか、今後の研究に興味を持たれる。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換  
(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
- ③ 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)
- ④ 本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

研究結果の報告  
ディスカッション