

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 12 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
職 名 教授
研究代表者 太田智彦

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: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 形成や機能を解明することによって、がんや老化の仕組みに対する理解を深め、治療開発に貢献する。			
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) 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	研究計画の立案・実施	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	生体膜機能	氏 名	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。

(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、細胞の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。具体的には、以下のような点に取り組む。

- ・ 発がん遺伝子活性化モデル細胞において、複製ストレスと G4 構造の形成における HERC2, BLM, WRN の役割を解析する。
- ・ 複製ストレスなどと密接に関連する RNA/DNA hybrid 構造と G4 構造の関係を解析する。
- ・ 細胞老化やピロドスタチンなどの G4 安定化剤への感受性との関連性を解析する。
- ・ G4 に作用する損傷乗り越え DNA 合成や DNA 修復機構を解析する。

7. 共同研究の成果

申請者らは HECT ユビキチン・リガーゼに属する HERC2 が RecQ ヘリカーゼに属する BLM と WRN による G4 構造の解消を促進することを見出した。核小体はリボソーム DNA (rDNA)を含む構造体であり、rRNA を合成・プロセッシングする細胞内器官である。rDNA はグアニンを豊富に含み、G4 構造を形成しやすい。そこで、HERC2が BLM と WRN を介して rDNA の G4 構造を制御するか明らかにするために研究を行った。HERC2 の RNAi による発現抑制や両アレルにおける C 末端 HECT ドメインの欠損は BLM と WRN の核小体への局在を抑制した。また、HERC2 は rRNA の転写に必要とされる fibrillarin と RNA ポリメラーゼ I サブユニット RPA194 と共局在した。さらに、HERC2 の機能不全は G4 安定化剤 CX-5461 による pre-rRNA 転写阻害作用を促進した。これらの結果は、HERC2 が核小体への BLM と WRN の局在を介して rRNA 合成を制御することを示唆する。多くのがん細胞で HERC2 の発現減少が見られ、これが CX-5461 の抗がん剤作用に関与する可能性が考えられる。共同研究を行っている関本助教らはがん遺伝子 Myc の活性化が G4 構造を増加させることを見出しているが、Myc による rRNA の転写活性化作用における G4 構造の役割や HERC2 との相互作用に興味を持たれる。

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

なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし

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)

なし

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)

研究結果についての議論