



2010年4月6日
公立大学法人横浜市立大学

横浜市立大学先端医科学研究センターの研究グループが、 ゲノムと遺伝子発現を統御する新たな機構を発見！ －全く新しい原理に基づく抗がん剤の開発の可能性－

☆ 本研究成果のポイント

「Masters of Integrity、(ゲノムの) 無傷性の支配者」

がんの新規診断法や治療法の開発につながる遺伝子を発見しました。

→ゲノムのもつ情報が正確に再現されないことが、様々な疾患の原因となります。
新たに発見された遺伝子は、放射線や抗がん剤で傷ついたDNAを修復したり、
遺伝情報の再現を助けたり、ゲノムの働きを無傷の状態に保全するという大切な役割を果たしていることがわかりました。

横浜市立大学大学院医学研究科分子細胞生物学、博士課程学生・泉奈津子氏らが、DNAの損傷や遺伝子発現エラーなどからゲノムと細胞を守る、PIKKと呼ばれるタンパク質リン酸化酵素群を制御する新たな機構を見いだしました。

幹細胞やがん幹細胞におけるゲノムの無傷性を保障する機構、がん幹細胞における放射線や抗がん剤への耐性の克服に対してもヒントを与える成果です。

本研究は、先端医科学研究センターの大野茂男教授、山下暁朗客員准教授、平野久教授らが推進している研究開発プロジェクトの成果の一つでもあります。

☆ 研究の背景

ゲノムDNAにコードされた遺伝情報は、RNAを通じてタンパク質に翻訳されます。ゲノムの配列こそが私達の身体の働きを決めています。最近の研究から、ゲノムの配列が厳密に保たれること、その維持と発現が正確に行われること、つまり、ゲノムの無傷性の保全に関わる機構のいくつかが明らかとなりつつあります。一つは、ゲノムの働きを決めるクロマチンの制御やテロメアの維持、遺伝子発現制御などに関わるタンパク質であるRuvBL1/2を含む様々なタンパク質複合体の存在です。もう一つは、Phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase (PIKK) 群と呼ばれ、ゲノムにコードされた遺伝子が正確に発現されることを監視する機構の存在です。

ゲノムの無傷性がいかに保障されているのかという問題は、幹細胞のゲノムの維持という観点から極めて重要な問題です。さらに、がんの再発に際して大きな役割を果たしていると考えられているがん幹細胞の自己複製の機構という観点でも、極めて重要な問題です。

☆ 研究の概要

本研究グループは、PIKKの一つであり mRNA の品質を監視する役割を担うタンパク質リン酸化酵素 SMG-1 の解析の過程で、上述した RuvBL1/2 が、SMG-1 に相互作用して、mRNA の品質監視に関わっていることを見いだしました。さらに、ゲノムの働きを決めるクロマチンの制御やテロメアの維持、遺伝子発現制御などに関わる様々なタンパク質複合体が含まれることが知られていた RuvBL1/2 というタンパク質が、SMG-1 のみならず DNA 修復や mRNA 翻訳に関わる各々の PIKK に個別に結合し、放射線などで DNA に傷がついたときに起きる修復機構に、大きな役割を果たしていることを突きとめました。

今回の研究により、ゲノムの無傷性を統御している機構の存在が明らかとなりました。Science Signaling 誌の編集者は、「Masters of Integrity、(ゲノムの) 無傷性の支配者」の発見、という言い方で今回の研究成果を紹介しています。

この機構は、がん幹細胞が放射線や抗がん剤に耐性を示す機構の一端であると考えられ、全く新しい抗がん剤の開発にも弾みをつけることが期待されます。

※ 本研究成果はアメリカ科学振興協会が出版する学術雑誌『Science Signaling』4月6日号に掲載されます。

Izumi N, Yamashita A, Iwamatsu A, Kurata R, Nakamura H, Saari B, Hirano H, Anderson P, Ohno S, **AAA+ proteins RUVBL1 and RUVBL2 coordinate PIKK activity and function in nonsense-mediated mRNA decay.** *Science Signaling* 3, ra27 (2010).

※ 本研究は、文部科学省科学研究費、科学技術振興調整費、独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ研究などの助成により行われました。

<お問い合わせ先>

(本資料の内容に関するお問い合わせ)

公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究センター
(大学院医学研究科 分子細胞生物学) 大野茂男

TEL : 045-787-2596 FAX : 045-785-4140

E-mail : ohnos@med.yokohama-cu.ac.jp

(取材対応窓口、詳細の資料請求など)

公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課 進藤、平井

TEL : 045-787-2592 FAX : 045-787-2509

E-mail: sentan@yokohama-cu.ac.jp

<横浜市立大学先端医科学研究センター>

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期計画の「がん対策の推進」事業を行うため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法、創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成18年10月に開設しました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う17件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>