

群馬大学生体調節研究所

遺伝子情報分野

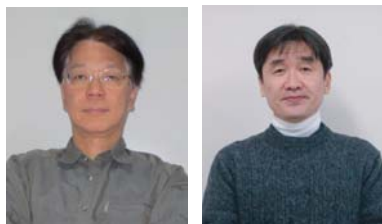
http://imcr.showa.gunma-u.ac.jp/laboratory/molgen.htm

- 研究テーマ
 - 発がんシグナルが引き起こす異常なDNA複製とゲノム不安定性
 - 熱ショック応答転写因子HSF1による細胞老化の制御

■キーワード
ストレス、老化、癌、熱ショック応答

■産業界の相談に対応できる技術分野
ヒト細胞のDNA修復、DNA損傷、老化、熱ショック応答、p53に関連する化合物や解析

■主な設備
細胞培養装置、蛍光顕微鏡、分子生物学解析装置



山下孝之教授

久保原禪准教授

連絡先
群馬大学生体調節研究所 山下 孝之
TEL:027-220-8830 FAX:027-220-8834
e-mail:y-taka@showa.gunma-u.ac.jp

群馬大学生体調節研究所 久保原 禪
TEL:027-220-8831 FAX:027-220-8834
e-mail:kubohara@showa.gunma-u.ac.jp

研究概要

ストレスによる組織幹細胞の老化と癌化:
その病因としての意義

発がんや加齢の仕組みにおける「細胞のストレス応答」の役割に注目が集まっています。生体構成分子のDNAや蛋白は、様々な環境因子や細胞代謝産物によって常に損傷を受けています。細胞はこのような「ストレス」を中和し、損傷した分子を修復して、健全な状態を保とうとします。しかし、ストレスが大きすぎたり、長く持続する場合には、細胞の不可逆的な増殖停止（細胞老化）や細胞死を引き起こします。また、DNAの損傷は、その修復や複製する過程でエラーを誘発しやすい状態（ゲノム不安定性）を誘発し、その結果として、遺伝情報の変化すなわち突然変異によって発がん遺伝子を活性化します。このように、細胞のストレス応答は、がん、加齢、変性疾患などの発症に中心的な役割を果たします（図1）。

話しは少し複雑になりますが、発がん遺伝子の活性化そのものも細胞にとってはストレスになり、「細胞老化を介する発がん抑制」と「ゲノム不安定性の亢進による発がん促進」という逆説的な作用を示します。発がん遺伝子が引き起こすこのような反応を「発がんストレス」と呼びますが、そのメカニズムにはまだ謎が多く残されています。これを解明することは発がんの仕組みを理解し、その制御法を開発する上に大きく貢献すると思われる。

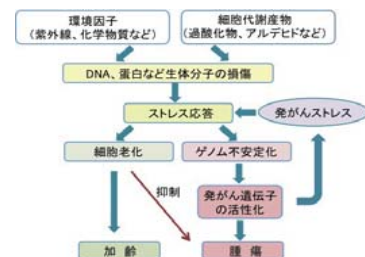


図1 細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割（モデル）

さまざまなストレスに対する応答の「鍵」となる分子がp53です。DNA損傷をはじめとして、発がん遺伝子の活性化、代謝状態の変化、さらにはiPS誘導に際する遺伝子発現のリプログラミングなど、様々なことが細胞にとってはストレスとして感知されます。このような時に共通してp53が活性化され、細胞の老化や死を引き起こします。一方で、がん細胞はp53を欠損している場合が多いため、p53を介さない細胞の老化・死の誘導機構を明らかにし利用することが、がん治療を開発する上できわめて重要です。

特徴と強み

(1) 発がんシグナルが引き起こす
異常なDNA複製とゲノム不安定性

発がんストレスによるゲノム不安定化の主な原因として、発がん遺伝子が引き起こす「異常なDNA複製」と、これにともなうDNA損傷が注目されています。私たちは、この「異常なDNA複製」に、通常のDNA複製酵素（ポリメラーゼ）だけではなく、誤りを犯しやすい「YファミリーDNA複製酵素」が関与することを見出し（図2）、これが突然変異の発生率に与える影響を解析しています。この研究過程において、DNA複製酵素やDNA損傷応答関連蛋白の細胞内動態や機能の定量的解析技術を開発してきました。

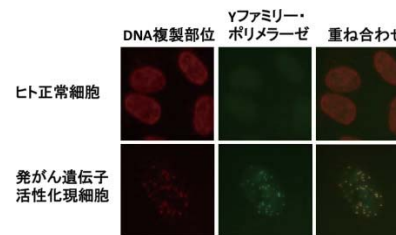


図2 発がん遺伝子によるDNAの異常複製へのYファミリー・ポリメラーゼの関与
ヒト細胞株に発がん遺伝子 Cyclin Eを過剰発現させると、DNAの複製部位にYファミリー・ポリメラーゼが集積する。一方、正常細胞のDNA複製では、そのような集積が見られない。

(2) 熱ショック応答転写因子HSF1による
細胞老化の制御

HSF1は、蛋白損傷による熱ショック蛋白の発現に中心的な役割を果たす転写因子です。私たちは、様々な正常および腫瘍細胞において、HSF1の活性阻害が、熱ショック蛋白の発現とは無関係なメカニズムによって、細胞老化を誘導することを見出しました。また、この作用にはp53に依存する経路と依存しない経路の両方が関与することを見出し、これらの詳細な仕組みを追究しています。この研究過程において、p53の制御機構や細胞老化を解析する様々な技術を導入してきました。



研究室の機器：紫外線照射、DNA増幅装置など

今後の展開

- (1) 種々の発がん遺伝子が誘導するDNA複製異常の解析
- (2) HSF1阻害によるがんの予防と治療の可能性
- (3) 新しい細胞老化の誘導機構の研究