

生体調節研究所 遺伝子情報分野 山下 研究室  
ホームページ：<http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/molgen/>

場所：生体調節研究所 3階 A-308  
連絡先：山下 孝之  
027-220-8830 (TEL)  
027-220-8834 (FAX)  
y-taka@showa.gunma-u.ac.jp

研究目標：発がんや加齢の仕組みを、DNAや蛋白の損傷に対する細胞の「ストレス応答」という視点から解明し、その成果を診断・治療法開発に役立てる。

生体を構成する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が、ストレスが大きかったり、持続する場合には、細胞の不可逆的な増殖停止（細胞老化）や細胞死が亢進します。また、DNA損傷は修復過程や複製におけるエラーの多発（ゲノム不安定性）を誘発し、これが発がん遺伝子の活性化の原因となります。また興味深いことに、発がん遺伝子の活性化は「発がんストレス」として、細胞老化を介する発がん抑制と、ゲノム不安定化を介する発がん促進という相反する影響を引き起こします（図1）。このように、細胞のストレス応答は発がんや加齢の仕組みを理解する鍵となります。

私たちは、DNA損傷応答に関与する分子の中でも、先天性造血不全の原因遺伝子FANCAや、「損傷乗り越えDNA合成」を遂行するYファミリー・ポリメラーゼに注目し、これらの制御因子として熱ショック蛋白Hsp90を同定しました(下記論文参照)。この研究を発展させ、現在、次の二つのテーマに取り組んでいます。

#### 進行中のプロジェクト：

##### 1. 発がんストレスが誘導するゲノム不安定性と細胞老化

これらのプロセスには、発がん遺伝子が誘起する異常なDNA複製が重要な役割を果たします。私達は最近、これに、変異を導入しやすい「Yファミリー・ポリメラーゼ」が関与することを発見し（図2）、その役割を追究しています。

##### 2. Heat Shock Factor (HSF) 1を介する細胞老化の制御

転写因子HSF1は、蛋白損傷ストレスが誘導する熱ショック蛋白の発現に中心的な役割を果たします。私達は、非ストレス状態の正常細胞においても、HSF1が活性を失うとp53/RB依存性および非依存性の複数経路を介して細胞老化を引き起こすことを見出しました。しかし、そのメカニズムにはまだ多くの謎が残されています。

教育方針：大学院生の皆さんの主体性を大切にして、目標を達成できるようスタッフが粘り強くサポートします。私たちの研究に少しでも興味を持っていただいた方は、いつでも遠慮なくご連絡下さい。

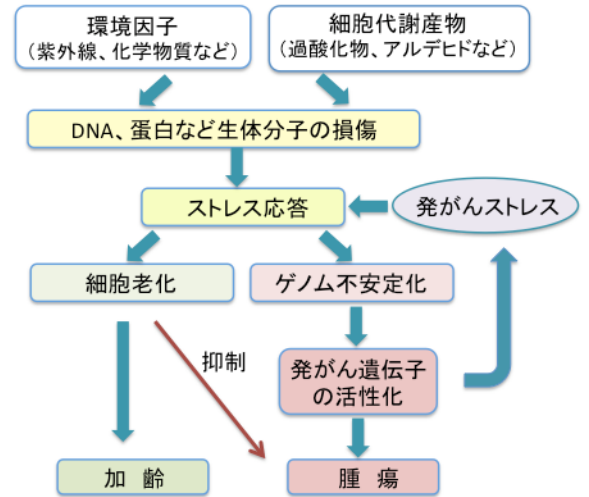


図1 細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割 詳細は本文参照

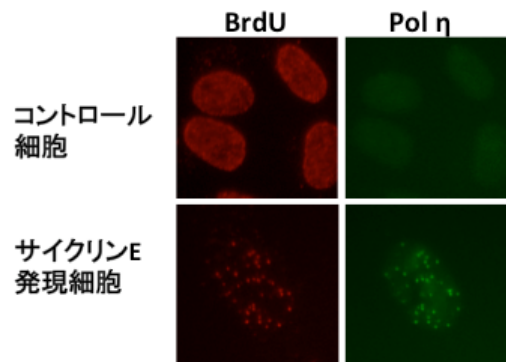


図2 発がん遺伝子によるDNAの異常複製にYファミリー・ポリメラーゼが関与する

ヒト細胞株に発がん遺伝子サイクリンEを過剰発現させると、DNAの異常複製部位（BrdUが局在する核内フォーカス）にYファミリー・ポリメラーゼのひとつPol ηが集積する。一方、コントロール細胞のDNA複製においては、そのような集積は見られない。

#### 最近の主な業績

- Pozo MF et al, Molecular Chaperone Hsp90 Regulates REV1-Mediated Mutagenesis. *Mol. Cell. Biol.* 31:3396-3409 (2011) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=oda%20hsp90%20yamashita%20rev1>
- Sekimoto T et al, The molecular chaperone Hsp90 regulates accumulation of DNA polymerase η at replication stalling sites in UV-irradiated cells. *Mol. Cell* 37:79-89 (2010) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20129057>
- Yamashita T et al, Hsp90 and the Fanconi anemia pathway: a molecular link between protein quality control and the DNA damage response. *Cell Cycle* 6:2232-2235 (2007) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881891>
- Oda T et al, Hsp90 regulates the Fanconi anemia DNA damage response pathway. *Blood* 109: 5016-5026 (2007) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327415>