

研究テーマ: 細胞の「がん化」「老化」の仕組みを、その鍵となる「ストレス応答機構」という視点から解明する

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、健全な状態を保とうとしますが、ストレスが大きく、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、「変異を起こしやすい」DNAポリメラーゼ(図2)の働きに注目し、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。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

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「変異を起こしやすいポリメラーゼ」が関与することを発見し(図2)、その発がんにおける役割を追究しています。

2. 細胞老化の新しいメカニズム

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が活性を失うと細胞老化を引き起こすことを見出しました。これに関与する新たな細胞老化メディエーター分子を同定し、その機能を解析しています。

指導方針: 一人一人の目標を達成できるよう粘り強くサポートします。

私たちの研究に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。

最近の主な業績

1. Kurashima K et al, Pol η , a Y-family translesion synthesis polymerase, limits Myc-induced replication stress in collaboration with MUS81-EME2. Submitted.
2. Sekimoto T et al, Both high-fidelity replicative and low-fidelity Y-family polymerases are involved in DNA rereplication. *Mol Cell Biol*, 35, 699-715 (2015)
3. Yamashita T et al, Translesion DNA synthesis and Hsp90. *Genes and Environment*. 34 89-93 (2012)
4. Pozo MF et al, Molecular Chaperone Hsp90 Regulates REV1-Mediated Mutagenesis. *Mol. Cell. Biol.* 31: 3396-3409 (2011)
5. 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)

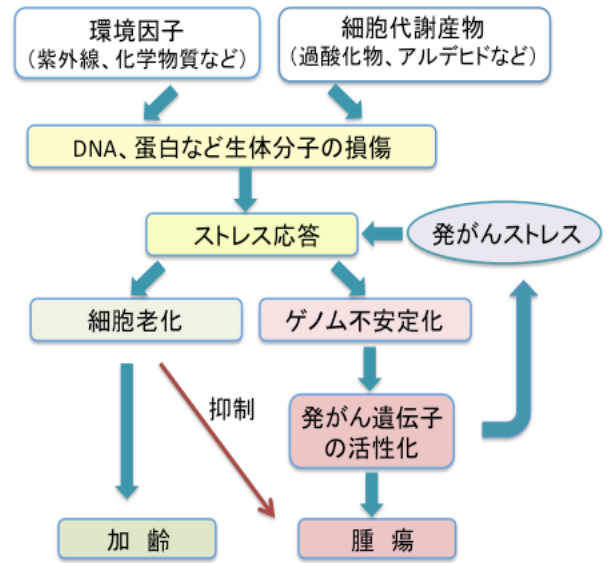


図1 細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割 詳細は本文参照

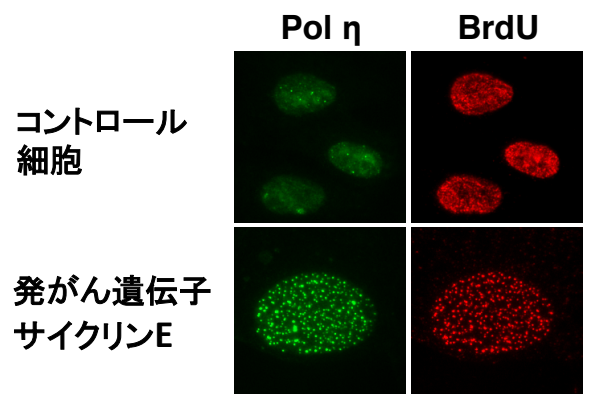


図2 発がん遺伝子によるDNAの異常複製に変異を起こしやすいポリメラーゼが関与する
ヒト細胞株に発がん遺伝子サイクリンEを過剰発現させると、DNAの異常複製部位(BrdUの集積する点)に変異を起こしやすいポリメラーゼの代表であるPol η が集積する。一方、コントロール細胞のDNA複製においては、そのような集積は見られない。