

私たちは、「細胞のがん化、老化におけるストレス応答の役割」の解明をめざしています。これは、がん、加齢、生活習慣病などの病気の本質やその治療開発に密接に関連するテーマです。

細胞は様々なストレスによって常にDNAや蛋白などの損傷を受けています。これらのストレスは、細胞老化やがん化の原因となります(図1)。細胞老化は、正常細胞が複製を繰返し、テロメアの短縮によって不可逆的に増殖停止する状態として発見されました。この時、細胞は扁平化、 $\beta$ -ガラクトシダーゼの陽性化、ヘテロクロマチン凝集(図2)などの特徴を示します。その後、細胞老化は様々なストレスによっても引き起こされることが明らかになりました。このような老化細胞は加齢や変性疾患に関連して体内で増加します。さらに興味深いことに、発がんシグナルもストレス応答を引き起こし、一方では細胞老化を介するがん抑制機構が活性化され、他方ではゲノム不安定化を介して発がんが進行すると考えられます。事実、これらの相反する作用は「前がん病変」において観察されます。したがって、このストレス応答の制御は、がんの予防や治療にとってきわめて重要です。

私たちはこれまでにDNA複製の障害によるストレス応答機構に興味を持ち、特に遺伝性造血障害と家族性乳がんの原因遺伝子の一群が構成する「FA/BRCA分子経路」、および「損傷乗り越えDNA合成(Translesion DNA synthesis, TLS)」に注目して研究してきました。最近の成果として、分子シャペロンHsp90がFA/BRCA分子経路(業績3, 4)やTLSポリメラーゼのREV1やPol $\eta$ を制御することを見出しました(業績1, 2)。現在、これらの研究を展開させ、以下の二つのテーマに取り組んでいます。

### 1) 発がんシグナルが引き起こすゲノム不安定性と細胞老化

発がんシグナルは複製ストレス応答を活性化して、ゲノム不安定性と細胞老化を引き起こすと言われていますが、その詳細なメカニズムは十分明らかではありません。私たちは、これまでの複製ストレス研究の経験を生かしてこの問題に取り組んでいます。

### 2) 熱ショック応答系による細胞老化の制御

蛋白変性ストレスと細胞老化の関連性については広く知られていますが、その分子メカニズムは明らかではありません。熱ショック応答系(Heat shock response, HSR)はHsp90などの熱ショック蛋白を含む「蛋白変性ストレス応答系」のひとつです。私たちは上記の研究を契機にHSRに興味を持ち、最近HSRが細胞老化の制御に重要な役割を果たすことを見出しました。現在、その分子機構の解明をめざしています。

大学院生には、個々のプロジェクトを担当してもらい、**目標が達成できるようスタッフが粘り強く指導していきます**。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。

#### 最近の主な業績

1. Pozo MF et al, Molecular Chaperone Hsp90 Regulates REV1-Mediated Mutagenesis. *Mol. Cell. Biol.* in press (2011)
2. Sekimoto T et al, The molecular chaperone Hsp90 regulates accumulation of DNA polymerase  $\eta$  at replication stalling sites in UV-irradiated cells. *Mol. Cell* 37:79-89 (2010) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20129057>
3. 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>
4. 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>

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

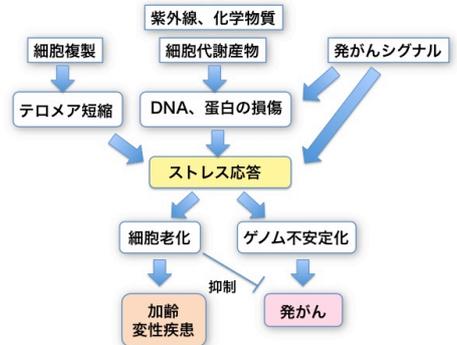


図1 環境因子、代謝産物によるDNAや蛋白質の損傷は、細胞のストレス応答を介して細胞老化やゲノム不安定化を引き起こす。細胞老化は加齢や変性疾患の原因となるが、発がんには抑制的に作用する。一方、ゲノム不安定化は発がんにつながり、細胞分裂の反復によるテロメア(染色体断端部)の短縮はDNA損傷と同様の細胞応答を引き起こす。また、発がんシグナルは様々なストレス応答を介して、細胞老化やゲノム不安定化を引き起こす。

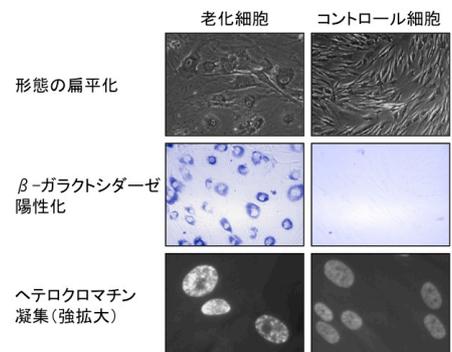


図2 右側に通常状態(コントロール)のヒト線維芽細胞を示す。これと比較して、老化細胞は(1)形態の扁平化、(2)  $\beta$ -ガラクトシダーゼの陽性化、(3) DAPI (DNA結合性色素) 染色におけるヘテロクロマチンの凝集を示す。