

研究種目：若手研究 B

研究期間：2008～2009

課題番号：20770136

研究課題名（和文） ミスマッチ修復因子による制癌のための分子制御機構

研究課題名（英文） Regulations of mismatch repair proteins for cancer prevention

研究代表者

吉岡 研一 (Ken-ichi Yoshioka)

国立がんセンター（研究所及び東病院臨床開発センター）・研究所・主任研究官

研究者番号：70321916

研究成果の概要（和文）：発がんはゲノム不安定性を伴う疾患である。ゲノム不安定性は、クロモソーム不安定性とマイクロサテライト不安定性の2種が存在するが、これらはミスマッチ修復能の有無で各々が選択的に誘導される。本研究では、ミスマッチ修復能を有する場合、DNA複製ストレスによる損傷のM期への持越しによってクロモソーム不安定性が導入されること、老化に伴った両ゲノム不安定性リスクはH2AXの減少に伴っていること、が見出された。

研究成果の概要（英文）：There are two types of cancer associated genomic instabilities, i.e., either microsatellite or chromosomal instabilities, which develop dependent on either proficient or deficient in mismatch repair (MMR) function. Here we found that chromosomal instability is triggered by DNA replication stress-associated lesions in the presence of MMR and that senescence associated risk elevation of both genomic instabilities is ascribed to H2AX diminution during senescing process.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：生化学・分子生物学

科研費の分科・細目：生物学 生物科学・分子生物学

キーワード：ミスマッチ修復、ゲノム不安定性、マイクロサテライト不安定性、DNA複製

1. 研究開始当初の背景

研究開発当初、ミスマッチ修復因子の機能が、『DNA複製エラー修復』の他、『DNA相同組換え修復時のエラー排除機能』、『ある種のDNA損傷に対する損傷センサー機能』が見出された。このことは、ミスマッチ修復因子の「制がんに関わる機能」が、『DNA複製エラー修復』に限定されないことを意味する、新たな研究視点が生じていた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、ミスマッチ修復因子による制癌のための分子機構を明確にすることを目的とした。特に、ミスマッチ修復因子が欠損している場合にはマイクロサテライト不安定性が、ミスマッチ修復能に欠損がない場合にはクロモソーム不安定性が導入され、これに伴って癌細胞が出現することから、『これらの、ミスマッチ修復因子の有無によって生じる、異なるゲノム不安定性が誘導さ

れる過程の分子機構』の解明を目指すこととした。

3. 研究の方法

本研究では、中心的にマウス繊維芽細胞 (MEF) の 3T3 培養法による解析を実施した。MEF は 3T3 培養法において、発がん過程と同様、Arf/p53 系の変異とゲノム不安定性導入を伴って不死化形質を獲得することが知られている。このことから、本研究では、ゲノム不安定性が導入される過程に焦点を絞って、ミスマッチ修復因子が関わるこの過程での分子機構解析を実施した。

4. 研究成果

本研究では、ミスマッチ修復能を有する場合、DNA 複製ストレスによる損傷の M 期への持越しによってクロモソーム不安定性が導入されること (Ichijima et al., 2010)、老化過程では H2AX が減少のために DNA 複製ストレスが解消出来なくなり、ゲノム不安定性リスクが上昇すること (Yoshioka ら投稿中)、ゲノム安定性を保つことで細胞の不死化と Arf/p53 系変異の導入が防御されること (Yoshioka ら投稿中)、を見出した。

このうち、我々が見出した細胞が不死化する過程や癌遺伝子の機能亢進で誘導されるクロモソーム不安定性導入過程のモデル図を図 1 に示す。

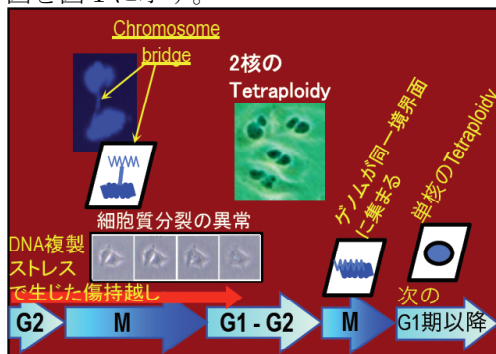


図1、クロモソーム不安定性導入におけるモデル図

これ (図 1) は、ミスマッチ修復因子能が正常な場合では細胞の不死化と変異導入に伴って導入される。これに対し、ミスマッチ修復因子が欠損している場合には、クロモソームに安定な状態を保ちながらマイクロサテライトに不安定性が誘導されることから、現在もこの過程を解析中である。

また、老化に伴ってゲノム不安定性のリスクが上昇する。これは、細胞の老化過程においてヒストン H2AX (DNA 損傷応答における責任因子の一つ) が大きく減少することが原因となり、DNA 複製ストレスを解消出来なくなることが原因と考えられる。この H2AX は不死化に伴って発現量が上昇する。この過程のモデル図を図 2 に示す。

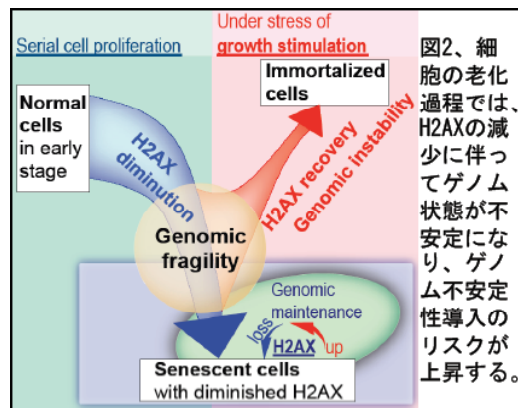


図2、細胞の老化過程では、H2AXの減少に伴ってゲノム状態が不安定になり、ゲノム不安定性導入のリスクが上昇する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Liu, A., Yoshioka, K., Salerno, V., & Hsieh, P. 2008. The Mismatch Repair-Mediated Cell Cycle Checkpoint Response to Fluorodeoxyuridine. *J Cellular Biochem* 105: 245-254.

② Ichijima, Y., Yoshioka, K.,* Yoshioka, Y., Shinohe, K., Fujimori, H., Unno, J., Takagi, M., Goto, H., Inagaki, I., Mizutani, S., & Teraoka, H. 2010. DNA Lesions Induced by Replication Stress Trigger Mitotic Aberration and Tetraploidy Development. *PLoS ONE* 5: e8821.

[学会発表] (計 1 件)

① 吉岡研一 日本分子生物学会 「老化細胞の形質転換は、H2AX の減少-DNA 修復能の低下-DNA 損傷の蓄積-DNA の傷の M 期への進行-ゲノム不安定化を経由して誘導される」 神戸、2008 年 12 月 10 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] ホームページ等

<http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/02bioc/02bioc05.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉岡 研一 (Ken-ichi Yoshioka)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床開発センター)・研究所・主任研究官

研究者番号: 70321916

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし