

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006 年度～2009 年度

課題番号：18370006

研究課題名 (和文) テロメア機能を担うタンパク質複合体の統合的制御システムの解明

研究課題名 (英文) Regulatory mechanism of the protein complex that regulates the integrity of telomere functions

研究代表者

氏名 (ローマ字)：松浦 彰 (Akira Matsuura)

所属機関・部局・職：千葉大学・大学院融合科学研究科・教授

研究者番号：10272692

研究分野：分子細胞生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：ゲノム恒常性、染色体、テロメア、細胞周期、出芽酵母

1. 研究計画の概要

テロメアは染色体末端を構成する DNA-タンパク質複合体であり、染色体インテグリティの維持に必須な機能エレメントである。テロメアの最も重要な機能は、DNA 損傷等によって生じる二重鎖切断末端と真の染色体末端とを区別することにある。これまでの研究から、テロメアが細胞周期特異的な「保護」と「非保護」の二つのテロメアクロマチン構造を繰り返していること、そのうち「非保護」の時期を利用してテロメア複製反応が進行していること、を明らかにしている。つまり、テロメアの複製は末端の構造を細胞周期の時期特異的に変換する分子装置によって厳密に制御され、異常な伸長や過度の短縮が防止されていると考えられる。

本研究は、細胞周期におけるテロメア構造変換の分子機構とそのテロメア複製における機能、およびその破綻による染色体構造異常の発生機序を中心命題に、**テロメア機能を担うタンパク質複合体が秩序だてて制御される分子機構 (統合的制御システム)**を解明することを目的とする。特に、細胞周期およびテロメア長によりテロメア複製活性が制御されるメカニズムを、分子レベルで明らかにすることを目指している。

2. 研究の進捗状況

出芽酵母をモデルとして、テロメア構成因子群の細胞周期中での動態と、その機能制御によるテロメア保護・複製機能との関係を明らかにするための解析を行っている。遺伝学、分子生物学的アプローチにより、これまでに以下の点を明らかにした。

- (1) テロメア一本鎖 DNA に結合するタンパク質複合体の構成因子が、細胞周期の時期特異的にリン酸化されることを見いだした。特に、S 期には、高度にリン酸化された分子種が検出される。
- (2) 上記のリン酸化には、Tel1 (ATM) / Mec1 (ATR)、および Cdc28 (Cdk) が必要である。前者によるリン酸化ののちに後者のリン酸化が起きることから、このリン酸化は段階的に起きていることが考えられる。
- (3) 前者のリン酸化はテロメア短縮により昂進される。
- (4) 後者のリン酸化は細胞周期の時期特異的なテロメア伸長反応と関係がある。
- (5) これらのリン酸化の解除には、M 期で働くホスファターゼ Cdc14 の活性が必要である。

この解析の過程で、テロメア複製状態を検出するための新たなリン酸化特異的抗体の作成に成功した。今後この抗体がテロメアの複製状態をモニターするプローブとして使える可能性がある。また、テロメアタンパク質とチェックポイント関連因子が複製中、あるいは複製阻害時特異的に相互作用することもすでに見いだしている。このことは、テロメア構成因子が複数の機能の異なる因子との直接相互作用を介し、「ハブ」としてさまざまなテロメア機能を調整している可能性を示唆している。このような解析から、これまで明らかにされていなかった新規の制御経路の存在が浮かび上がりつつある。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

これまでの研究から、テロメアのテロメラゼ依存的伸長反応は、テロメア長による(負の)制御と、細胞周期の時期特異的な制御により調節されていることが明らかとなっている。本研究で見いだした結果は、その両者の調節に関係するシグナル伝達経路が、同一のテロメア因子の調節を介して、上記の過程を統合的に制御していることを示唆している。このように、本研究は当初の計画通り順調に推移しており、このままの計画で研究を継続していくことで、テロメア機能制御の全体像が明らかになることが十分期待できる。

4. 今後の研究の推進方策

このように、本研究は当初の目的通りに順調に推移している。このまま研究を進めることで、当初の目的である、**テロメア機能を担うタンパク質複合体が秩序だって制御される分子機構(統合的制御システム)の全容解明**を目指していきたい。特に、残された一年間で、リン酸化修飾により、標的タンパク質の機能がどのように変化しているのか、を特に重点的に解析していく予定である。

5. 代表的な研究成果

(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1件)

Akio Nakashima, Yoshiko Maruki, Yuko Imamura, Chika Kondo, Tomoko Kawamata, Ippei Kawanishi, Hideki Takata, Akira Matsuura, Kyung S. Lee, Ushio Kikkawa, Yoshinori Ohsumi, Kazuyoshi Yonezawa, and Yoshiaki Kamada. (2008) The yeast Tor signaling pathway is involved in G2/M transition via Polo-kinase. *PLoS ONE* **3**: e2223

[学会発表] (計14件)

(主要な発表のみ記載)

Akira Matsuura and Satoshi Asano. Regulation of telomere homeostasis by ATM family proteins. *Telomeres and Genome Stability* 2006, Villars-sur-Ollon, Switzerland, Sept. 1, 2006.

松浦 彰、浅野 敏 テロメアの構造変換を介した染色体末端の保護と複製の統合的制御機構、日本遺伝学会第78回大会ワークショップ

「染色体動態とエピジェネティクス」、筑波、2006年9月25日

Akira Matsuura. Regulation of replicative life span by multiple factors: lessons from molecular studies by the use of model systems. 8th Asia/Oceania regional congress of gerontology and geriatrics, Beijing, China, Oct. 25, 2007.

[図書] (計2件)

松浦 彰 (2007) 「テロメア」下田親、大隅良典編「酵母のすべて」日本シュプリンガー・フェアラーク pp. 37-42

松浦 彰 (2009) 「酵母を用いた老化研究」大澤俊彦、丸山和佳子監修「脳内老化制御とバイオマーカー-基盤研究と食品素材」、シーエムシー出版 印刷中

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 抗老化転写因子活性化剤及びその利用
公開番号: 特開 2008-120726

公開日 : 平成 20 年 5 月 29 日

発明者 : 大澤俊彦、向 蘭、丸山和佳子、

松浦 彰、津田玲生

出願人 : 国立大学法人名古屋大学、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団