

平成21年6月15日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007年度～2008年度  
 課題番号：19590334  
 研究課題名（和文） ヒト第8番染色体上に座位する中心体過剰複製抑制遺伝子の単離と機能解析  
 研究課題名（英文） Molecular cloning of the gene on chromosome 8, which suppresses centrosome re-duplication.  
 研究代表者 泉 秀樹（IZUMI HIDEKI）  
 広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教  
 研究者番号：10397987

## 研究成果の概要：

微小核移入法を用いて中心体の過剰複製を抑制する遺伝子の単離および機能解析を試みた。ヒト第8番染色体の短腕8q23の領域に責任遺伝子があることをつきとめ、バイオインフォマテイクスを駆使して3つの候補遺伝子を絞り込んだ。さらに、この3つの候補遺伝子のcDNAを順次宿主細胞に再導入して中心体過剰複製を誘発させた結果、候補遺伝子のcDNAのひとつが中心体の過剰複製を抑制する活性を持つことを見いだした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：中心体、染色体、遺伝子マッピング、微小核移入法

## 1. 研究開始当初の背景

中心体は、細胞周期と同調してDNA合成期（S期）に複製するが、中心体複製はDNA複製と同様、一細胞周期においてただ一度だけ起こるように厳密にコントロールされている。中心体複製機構がみだれ、一細胞周期において複数回中心体複製がおきると、分裂期

に多極性の紡錘体極が形成されることになり、染色体が不均等に分配され、多くは分裂死をおこすが、この中から悪性度の高い細胞が出現してくる可能性がある。実際、多くのヒトがん細胞で、中心体の過剰複製が観察されている。現在、中心体の複製開始機構については次第に明らかになってきているが、中

心体の再複製抑制機構についてはまったくわかっていない。

## 2. 研究の目的

申請者はこれまで中心体の再複製を抑制する遺伝子を細胞工学的に探索し、その責任遺伝子がヒト第8番染色体に座位していることを明らかにしてきた。本研究の目的は、Radiation hybrid mapping 法によって責任遺伝子を限局・単離し、その生物活性を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

ヒト第8番染色体のさまざまな断片を有する Radiation hybrid 細胞を用いて中心体の再複製を抑制する遺伝子座位を検索した。さらに、cDNA 導入による機能的試験を行って、その生物活性を解析した。

## 4. 研究成果

ヒト第8番染色体の短腕 8q23 の領域に責任遺伝子があることをつきとめ、バイオインフォマティックを駆使して、3つの候補遺伝子を絞り込んだ。次に、この3つの候補遺伝子の cDNA を順次宿主細胞に再導入し、中心体過剰複製を誘発させた。その結果、候補遺伝子の cDNA のひとつが、中心体の過剰複製を抑制する活性を持つことがわかった。現在、その遺伝子産物がどのようなメカニズムで中心体の過剰複製を抑制しているのかを検討しているところである。

## 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12件)

1. Izumi, H., Matsumoto, Y., Ikeuchi, T.,

Saya, H., Kajii, T., Matsuura, S. BubR1 localizes to centrosomes and suppresses centrosome amplification via regulating Plk1 activity in interphase cells. Oncogene (Epub ahead of print) (査読有り)

2. Kobayashi, J., Tauchi, H., Chen, B., Burma, S., Tashiro, S., Matsuura, S., Tanimoto, K., Chen, D. J., Komatsu, K. Histone H2AX participates the DNA damage-induced ATM activation through interaction with NBS1. Biochem Biophys Res Commun 380, 752-757, 2009 (査読有り)

3. 松浦伸也. セッケル症候群. 小児科診療 72, 85-85, 2009 (査読無し)

4. Antoccia, A., Sakamoto, S., Matsuura, S., Tauchi, H., Komatsu, K. NBS1 prevents chromatid-type aberrations through ATM-dependent interactions with SMC1. Radiat Res 170, 345-352, 2008 (査読有り)

5. Uehara, Y., Ikehata, H., Komura, J., Ito, A., Ogata, M., Itoh, T., Hirayama, R., Furusawa, Y., Ando, K., Paunesku, T., Woloschak, G. E., Komatsu, K., Matsuura, S., Ikura, T., Kamiya, K., Ono, T. Absence of Ku70 gene obliterates X-ray-induced lacZ mutagenesis of small deletions in mouse tissues. Radiat Res 170, 216-223, 2008 (査読有り)

6. Iijima, K., Muranaka, C., Kobayashi, J., Sakamoto, S., Komatsu, K., Matsuura, S., Kubota, N., Tauchi, H. NBS1 regulates a

novel apoptotic pathway through Bax activation. DNA repair 7, 1705-1716, 2008 (査読有り)

7. Haruta, M., Matsumoto, Y., Izumi, H., Watanabe, N., Fukuzawa, M., Matsuura, S., Kaneko, Y. Combined BubR1 protein down-regulation and RASSF1A hypermethylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes. Mol Carcinog 47, 660-666, 2008 (査読有り)

8. Saito, T., Hama, S., Izumi, H., Yamasaki, F., Kajiwar, Y., Matsuura, S., Morishima, K., Hidaka, T., Shrestha, P., Sugiyama, K., Kurisu, K. Centrosome amplification induced by survivin suppression enhances both chromosome instability and radiosensitivity in glioma cells. Br J Cancer 98, 345-355, 2008 (査読有り)

9. 泉 秀樹、松本祥幸、池内達郎、梶井正、松浦伸也 : BubR1 は間期の中心体に局在し、Polo-like kinase 1 (Plk1) の活性を制御して中心体の過剰複製を抑制する. 広島医学 61 : 315-318, 2008 (査読無し)

10. 松本祥幸、川田純也、泉 秀樹、松浦伸也 : MRE11 遺伝子変異を原因とする放射線高感受性遺伝病の 2 例. 長崎医学会雑誌 83 : 273-276, 2008 (査読無し)

11. Morishima, K., Sakamoto, S., Kobayashi, J., Izumi, H., Suda, T., Matsumoto, Y., Tauchi, H., Ide, H., Komatsu, K., Matsuura, S. TopBP1 associates with NBS1 and is involved in homologous recombination repair. Biochem Biophys Res Commun 362,

872-879, 2007 (査読有り)

12. 松浦伸也、泉 秀樹、池内達郎、梶井 正 : PCS (MVA) 症候群 染色体数の不安定性が癌の原因であることを実証した疾患. 実験医学 25: 2925-2931, 2007 (査読無し)

[学会発表] (計 28 件)

1. 泉 秀樹、松本祥幸、松浦伸也 : Regulation of bipolar spindle formation by Polo-like kinase1 (Plk1) 第 31 回日本分子生物学会年会 神戸 2008 年 12 月 9-12 日

2. 松本祥幸、坂本裕美、泉 秀樹、宮本達雄、松浦伸也 : セッケル症候群患者で同定した変異型 Mre11 の機能解析 第 31 回日本分子生物学会年会 神戸 2008 年 12 月 9-12 日

3. 松本祥幸、坂本裕美、泉 秀樹、宮本達雄、松浦伸也 : MRE11 遺伝子はセッケル症候群の発症に関与している 日本放射線影響学会第 51 回大会 北九州 2008 年 11 月 19-21 日

4. 藤本浩子、小林純也、松浦伸也、小松賢志 : NBS1 のアルキル化剤による DNA 損傷修復における役割 日本放射線影響学会第 51 回大会 北九州 2008 年 11 月 19-21 日

5. 田内 広、小林純也、坂本修一、松浦伸也、小松賢志 : NBS1 が制御する新規の DNA 損傷誘発アポトーシス経路 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋 2008 年 10 月 28-30 日

6. 泉 秀樹、松本祥幸、松浦伸也 : Plk1 による両極性紡錘体形成の制御機構 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋 2008 年 10 月 28-30 日

7. 松浦伸也、松本祥幸、泉 秀樹、坂本裕美：MRE11 遺伝子変異を原因とするセッケル症候群の 2 家系 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋 2008 年 10 月 28-30 日

8. 松浦伸也、松本祥幸、坂本裕美、泉 秀樹、奥 章三、平元 東、椎木俊秀、藤沢由樹、大橋博文、酒見好弘：MRE11 遺伝子変異を原因とするセッケル症候群の 2 例 日本人類遺伝学会第 53 回大会 横浜 2008 年 9 月 27-30 日

9. 松浦伸也：高発がん性遺伝病による染色体恒常性メカニズムの解明 第 12 回癌の分子細胞生物学懇話会 横浜 2008 年 2 月 19 日 (招待講演)

10. Hideki Izumi, Yoshiyuki Matsumoto, Tatsuro Ikeuchi, Saya Hideyuki, Tadashi Kajii, Shinya Matsuura: New role of BubR1: BubR1 localizes to centrosomes and suppresses centrosome amplification via regulating Plk1 activity in interphase cells. The Fifth International Symposium, Radiation and Cancer, Hiroshima, January 23-24, 2008

11. 飯島健太、村中千寿子、小林純也、坂本修一、小松賢志、松浦伸也、田内 広：NBS1 による Bax 活性化を通じた DNA 損傷誘発アポトーシスの制御 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会 横浜 2007 年 12 月 11-15 日

12. 小林純也、坂本修一、森島賢一、飯島健太、松浦伸也、田内 広、小松賢志：DNA 二重鎖切断修復における NBS1、ATM の役割 第

30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会 横浜 2007 年 12 月 11-15 日

13. 泉 秀樹、松本祥幸、池内達郎、佐谷秀行、梶井 正、松浦伸也：BubR1 の新たな機能：BubR1 は間期の中心体に局在し、Polo-like kinase 1 (Plk1) の活性を制御して中心体の過剰複製を抑制する 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会 横浜 2007 年 12 月 11-15 日

14. 泉 秀樹 高発癌性遺伝病 PCS 症候群：その染色体動態異常と中心体過剰複製の関連 第 58 回染色体学会・第 17 回染色体コロキウム 神奈川 2007 年 11 月 26-28 日 (招待講演)

15. 松本 浩、松本祥幸、森島賢一、松浦伸也：Variegated translocation mosaicism を呈する染色体不安定症候群の 1 例 2007 年秋季ヘリカーゼ研究会 加賀 2007 年 11 月 24 日

16. 初村裕英、加藤晃弘、松浦伸也、小松賢志：NBS 患者細胞と Nbs1 欠損マウス細胞の解析 日本放射線影響学会第 50 回大会 千葉 2007 年 11 月 14-17 日

17. 中村恭介、坂本修一、飯島健太、望月大輔、勅使河原計介、小林純也、松浦伸也、田内広、小松賢志：DNA 二重鎖切断修復における NBS1 と ATM の役割 日本放射線影響学会第 50 回大会 千葉 2007 年 11 月 14-17 日

18. 岡本優紀、藤本浩子、小林純也、松浦伸也、小松賢志：NBS1 のアルキル化剤による DNA 損傷修復における役割 日本放射線影響

学会第 50 回大会 千葉 2007 年 11 月 14-17 日

19. 小林純也、坂本修一、飯島健太、森島賢一、中村恭介、松浦伸也、田内広、小松賢志：DNA 二重鎖切断損傷における NBS1 とヒストン H2AX の役割 日本放射線影響学会第 50 回大会 千葉 2007 年 11 月 14-17 日

20. 柳原啓見、鎚田謙、小林純也、森俊雄、松浦伸也、小松賢志：紫外線損傷応答における NBS1 の機能解析 日本放射線影響学会第 50 回大会 千葉 2007 年 11 月 14-17 日

21. Shinya Matsuura, Hideki Izumi, Yoshiyuki Matsumoto, Tatsuro Ikeuchi, Hideyuki Saya, Tadashi Kajii: BubR1 deficiency causes centrosome amplification in PCS (MVA) syndrome. 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. October 23-27, 2007 San Diego U.S.A. (concurrent platform sessions)

22. Shinya Matsuura, Hideki Izumi, Yoshiyuki Matsumoto, Tatsuro Ikeuchi, Hideyuki Saya, Tadashi Kajii: Dual roles of BubR1-the underlying protein for cancer-prone PCS syndrome-in chromosome segregation. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5, 2007 Yokohama (invited)

23. Hideki Izumi, Yoshiyuki Matsumoto, Tatsuro Ikeuchi, Hideyuki Saya, Tadashi Kajii, Shinya Matsuura: BubR1 localizes to centrosomes and suppresses centrosome amplification via regulating Plk1

activity in interphase cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5, 2007 Yokohama

24. Ahikiro Kato, Hiromi Yanagihara, Shinya Matsuura, Tsttuo Noda, Kenshi Komatsu: Domain analysis of the Nbs1 gene in murine cells. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5, 2007 Yokohama

25. Hiroshi Tauchi, Junya Kobayashi, Shuichi Sakamoto, Shinya Matsuura, Kenshi Komatsu: NBS1 is required for DNA damage-induced apoptosis. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5, 2007 Yokohama

26. 泉 秀樹: BuR1 localises to centrosomes and suppresses centrosome amplification via regulating Plk1 activity in interphase cells. 平成 19 年度京都大学原子炉実験所専門研究会 大阪 2007 年 9 月 28 日 (招待講演)

27. 泉 秀樹、松本祥幸、池内達郎、佐谷秀行、梶井 正、松浦伸也：BubR1 は間期の中心体に局在し、Polo-like kinase 1 (Plk1) の活性を制御して中心体の過剰複製を抑制する 日本人類遺伝学会第 52 回大会 東京 2007 年 9 月 12-15 日

28. 泉 秀樹、松本祥幸、池内達郎、梶井 正、松浦伸也：BubR1 は間期の中心体に局在し、Polo-like kinase 1(Plk1) の活性を制御して中心体の過剰複製を抑制する 第 48 回原子爆弾後障害研究会 広島 2007 年 6 月 3 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉 秀樹 (IZUMI HIDEKI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教

研究者番号：10397987

(2) 研究分担者

松浦 伸也 (MATSUURA SHINYA)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号：90274133

(3) 連携研究者