

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

平成 29 年 04 月 24 日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
職 名 講師
研究代表者名 増本博司

下記のとおり平成28年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:281001)

| | | | | |
|------------------|--|------------------------------|-------|------|
| 1. 共同利用研究 課題名 | エネルギー代謝調整とゲノム安定性の関連性の解明 | | | |
| 2. 共同利用研究 目的 | エネルギー代謝の変化は直接的、間接的にゲノムの安定性に影響を与えている。本研究ではエネルギー代謝の変化によりクロマチン上のヒストン修飾の状態に影響を与え、間接的にゲノムの安定性に影響を与える機構について解明していく。 | | | |
| 3. 共同利用研究 期間 | 平成 28 年 7 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日 | | | |
| 4. 共同利用研究組織 | | | | |
| 氏 名 | 所属部局等 | 職名等 | 役割分担 | |
| (研究代表者) 増本博司 | 医学部 | 講師 | 研究の実施 | |
| (分担研究者) | | | | |
| 5. センター内受入研究者 | 研究部門・ 分野名 | シグナル統合経路研究部門 ・ゲノム機能制御研究分野 | 氏 名 | 横井雅幸 |

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号:281001)

6. 共同利用研究計画

研究の背景: 出芽酵母 Sir2 は rDNA 領域のクロマチンアセチル化を調整し、細胞の寿命を維持している。sir2 欠損株は細胞寿命が野生株の半分程度となる。出芽酵母 GAPDH である Tdh2 は解糖系の制御に関与しており、その遺伝子欠損株は糖新生経路の活性化を引き起こし、解糖系代謝産物の蓄積を引き起こす。興味深いことに *tdh2 sir2* 二重欠損株の寿命は野生株レベルにまで回復する。

1. 本研究では野生株および *tdh2* 欠損細胞から代謝産物を抽出し、質量分析装置で解析し特異的に増減している代謝産物を特定する。最終的に選択された代謝産物の産生に関与する代謝酵素をコードする遺伝子を破壊し、*sir2* 欠損株の短寿命が野生株レベルまで回復させることが可能かどうか調べる。
- 2.1 で特定した代謝産物が rDNA 領域のヒストンアセチル化レベルに与える影響を調べる。*sir2* 欠損細胞に同定した代謝産物を投与し、rDNA 領域のアセチル化レベルの低下が起こるか CHIP-assay で調べる。もし低下した場合、代謝産物がヒストンアセチル化酵素の活性促進もしくは脱アセチル化酵素の阻害に作用するのか調べる予定である。

7. 共同利用研究の成果

1. 質量分析を利用して細胞内の代謝産物を定量・比較したところ、*tdh2* 欠損株では解糖系代謝物に加えて、トリプトファンから NAD⁺を新規合成するキヌレニン経路の中間代謝産物であるキノリン酸が特異的に増加していた。キノリン酸を前駆体として消費する Quinolinate phosphoribosyltransferase をコードする *qpt1* 遺伝子欠損との組み合わせにより *sir2* 欠損株の寿命を野生株レベルにまで回復させた。

2. *qpt1* 欠損によって *sir2* 欠損株で上昇する rDNA 領域のヒストン H4 の 16 番目のリジンのアセチル化レベルを免疫沈降法で調べた。*sir2* 欠損株では野生株よりも優位にアセチル化レベルが上昇しているが、*qpt1 sir2* 欠損株では rDNA のアセチル化レベルが野生株レベルにまで低下することが分かった。しかしながら過剰のキノリン酸を細胞に加えた場合には、野生株の細胞寿命は逆に短くなった。

これらのデータはキノリン酸がクロマチンのアセチル化レベルへの影響を介して細胞の寿命に関与していることを示しているが、過剰なキノリン酸の投与はヒストン修飾のコントロールとは別に細胞への悪影響を引き起こすことを示している。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出して下さい。)

なし。

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

なし。