

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 5月 1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 熊本大学大学院先端科学研究部  
 職 名 教授  
 研究代表者名 斉藤寿仁

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:281017)

1. 共同利用研究 課題名	SUMO-ユビキチン連携シグナルによるゲノムとプロテオームの品質管理機序の解明			
2. 共同利用研究 目的	本共同研究では、申請者が所属する大学と当センターの共同利用機器を有機的に連動させることで、SUMO-targeted ubiquitin ligase (STUbL) と呼ばれるユビキチン E3 リガーゼファミリーに着目して、SUMO-ユビキチン連携シグナルをヒトやマウス細胞培養系で解析する。			
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) 斉藤寿仁	熊本大学大学院先端科学研究部	教授	研究の立案・実施・統括	
(分担研究者) 該当なし				
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・ ゲノム機能制御	氏 名	菅澤 薫

※ 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:281017)

#### 6. 共同利用研究計画

SUMO-ユビキチン修飾の連携はゲノムやプロテオーム損傷時に観察されるタンパク質修飾である。概括的に基質を認識して、広域に広がる損傷タンパク質を一括して修飾できるのが、SUMO からユビキチン修飾に至るまでの制御機序の多くは不明である。申請者はこれまでに SUMO 依存型ユビキチンリガーゼ RNF4 に着目して、SUMO-ユビキチンの連携修飾の分子機序の解析を行ってきた。

本計画では「染色体損傷」と「タンパク質損傷」の2つの異なる損傷を化学物質や放射線でヒト細胞の広域で誘導し、その後には生じる SUMO 化とユビキチン化、そして RNF4 の局在変化と活性調節の制御機序を解析することを提案している。

#### 7. 共同利用研究の成果

以下の研究テーマに関して、SUMO/RNF4/ユビキチン(SRU)の細胞内での動態制御の理解が深まった。

- 1) M 期染色体損傷応答の研究は、化学物質や放射線によって生じる DNA 損傷が、間期の細胞で効率よく修復される一方で、分裂期 (M 期) では抑制されていることに疑問を發したものである。古くから現象論として知られているが、その分子基盤は不明な点が多い。本申請では、M 期のがん細胞株を化学物質 (抗がん剤) や放射線で処理し、その後の SRU 経路の制御を分子操作とセルイメージング技術で解析することで、DNA トポイソメラーゼ II $\alpha$  反応中間体由来する損傷に SRU がどのように関わるのか、その分子レベルの制御の一端を明らかにした。本研究は、新しいがん発症の機序を理解し、その分子基盤に基づく診断・治療法の開発にも貢献すると考えられる。
- 2) タンパク質損傷応答に関する研究は、アミノヌクレオシド系抗生物質 Puromycin (Puro) 処理した細胞内において SRU 経路が活性化をすることを見出したことに端を發している。申請者は puromycin の類似体 O-propargyl-puromycin (OP-Puro) を click chemistry で可視化する技術を用い、MG132 の存在下と非存在下で Puro 新生鎖がどのように細胞内で制御されるのかを解析し、Puro 化新生鎖が SRU 経路の活性化を伴って PML-核内ボディー (PML-NBs) に蓄積することを見出した。その解析はウイルス感染や変性タンパク質の蓄積に伴う疾患の発症の機序を理解することにも役立つと考えている。

#### 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部提出してください。)

共同研究者の菅澤博士との共著として現在、論文を執筆中

#### 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。

学位論文の取得：神戸大学 理学研究科 生物学専攻 博士後期課程

中村知史

発表論文：**Nakamura T**, Murakami K, Tada H, Uehara Y, Nogami J, Maehara K, Ohkawa Y, **Saitoh H**, Nishitani H, Ono T, Nishi R, Yokoi M, Sakai W, **Sugasawa K**.

Thymine DNA glycosylase modulates DNA damage response and gene expression by base excision repair-dependent and independent mechanisms.

Genes Cells. 2017 Apr;22(4):392-405. doi: 10.1111/gtc.12481. Epub 2017 Mar 20. PMID:28318075