

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 30 年 04 月 21 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 29 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 29 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 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

出芽酵母 Hst3, Hst4 は染色体中のヒストン H3 の 56 番目のアセチル化を制御し、細胞の寿命を維持している。*hst3 hst4* 二重欠損はクロマチン構造の異常な弛緩によって染色体構造が不安定化する結果、DNA 損傷剤に対して感受性を示す。出芽酵母 GAPDH である Tdh2 は解糖系の制御に関与しており、その遺伝子欠損は糖新生経路の活性化を抑制する。興味深いことに *tdh2 hst3 hst4* 三重欠損株の寿命は DNA 損傷剤に対して抵抗性を示す。また質量分析装置を使い *tdh2* 欠損株にて優位に増加した代謝物として新規 NAD⁺ 合成経路であるキヌレニン経路の代謝中間産物であるキノリン酸を同定した。キノリン酸を基質とする Quinolinate phosphoribosyltransferase をコードする *QPT1* 遺伝子の欠損でも、*tdh2* 欠損と同様に *qpt1 hst3 hst4* 欠損株は DNA 損傷剤に対して抵抗性を示した。*tdh2* 欠損および *qpt1* 欠損が示す DNA 損傷剤に対する抵抗性のメカニズムについてはよくわかっていない。

7. 共同利用研究の成果

tdh2 欠損により *hst3 hst4* 欠損の DNA 損傷剤感受性を改善できる機構を明らかにするために、DNA 損傷修復機構のどの段階に *tdh2* 欠損が関与するか調べた。その結果、*tdh2* 欠損は DNA 損傷修復機構に関与するのではなく、染色体上に点在する directed repeat 間の組換えを抑えることで、ゲノムの不安定化を抑えることがわかった。また *QPT1* 遺伝子の欠損でも同様に directed repeat 間の組換えを抑制することができた。このことは代謝経路とゲノムの不安定化は関連しており、キノリン酸がゲノム安定性に関与する代謝物の候補であることを示している。

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部提出してください。)

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。