

様式 F - 7 - 2

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 基盤研究(C)（一般） 4. 補助事業期間 平成26年度～平成28年度
5. 課題番号

2	6	4	4	0	1	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 細胞がん化過程におけるCOP1によるエネルギー代謝機構のリプログラミング

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
1 0 2 5 2 7 8 5	カトウ ノリコ 加藤 規子	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名
0 0 2 7 3 8 3 9	カトウ ジュンヤ 加藤 順也	バイオサイエンス研究科	教授

9. 研究実績の概要

COP1 (constitutive photomorphogenic 1) は、高等植物から哺乳類に至るまで非常に良く保存されたE3ユビキチンリガーゼである。我々は、COP1の研究から、1) 白血病関連MLF1-COP1-p53がん抑制経路の破綻が細胞増殖を促すこと、2) COP1-Trib1複合体によるC/EBP β の分解促進が分化阻害を惹起し白血病発症の原因となること、3) COP1の既知の標的分解因子群は、機能的に例外無く、発がん関連およびエネルギー代謝経路のどちらかあるいは両方に分類されることを見いだした。本研究では、細胞がん化の過程で、がん細胞が如何にして増殖に必須の特異的エネルギー代謝機構を獲得するのかわ、COP1の発がん・エネルギー代謝両経路を繋ぐ研究から明らかにすることを目的とした。

本研究課題により、蛋白質アミノ酸配列検索システム・プロテオーム解析・メタボローム解析等を組み合わせて解析し、COP1の新規複合体・標的分解基質群を同定した。これにより既知・新規関連因子群を俯瞰し、COP1が関与する発がん・エネルギー代謝ネットワーク予想図を作成した。現在、細胞培養系・マウスモデルを用いて解析中である。

さらに、COP1上流に位置する骨髄性白血病関連因子MLF1は、COP1との直接結合によりCOP1-Trib1複合体活性を阻害し、C/EBP β の安定化を促しAML発症を抑制することをマウスモデルを用いて明らかにした。また、MLF1欠損マウス骨髄へのCOP1-Trib1複合体導入は、より未分化段階のAML発症を惹起した。このことは、MLF1欠損によるC/EBP β の早期不安定化を意味する。MLF1活性の誘導・安定化はがん治療での有効性が見込める。

10. キーワード

- (1) 細胞がん化 (2) エネルギー代謝 (3) _____ (4) _____
- (5) _____ (6) _____ (7) _____ (8) _____

(注) ・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

(1/4)

11. 研究発表

〔雑誌論文〕 計(1)件/うち査読付論文 計(1)件 (最終年度分)

/うち国際共著論文 計(0)件 (最終年度分) /うちオープンアクセス 計(1)件 (最終年度分)

著 者 名		論 文 標 題				
Ueda A, Yoneda-Kato N, Yamanaka Y, Nakamae I, Kato JY		Cytoplasmic retention of CDC6 induces premature senescence in immortalized cells and suppresses tumor formation in mice.				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
J. Hematol. Oncol. Res.	有	-	2016	-	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.14302/issn.2372-6601.jhor-16-1125, 2016.						
オープンアクセス						
オープンアクセスとしている(また、その予定である)						

〔学会発表〕 計(3)件/うち招待講演 計(1)件 (最終年度分) /うち国際学会 計(1)件 (最終年度分)

発 表 者 名		発 表 標 題	
Kato Jun-ya		Molecular targets for tumor suppression by RNA interference and other methods.	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
2nd International Symposium of Chemistry and Biology of RNA Interference (ISCBRI) (招待講演) (国際学会)	2016年09月29日 ~ 2016年09月30日	Iizuka, Fukuoka, Japan	

発 表 者 名		発 表 標 題	
Kato Noriko		Inhibitory mechanism of the Trib1-COP1 complex ligase activity targeting tumor suppressor C/EBPa	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association	2016年10月06日 ~ 2016年10月08日	Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan	

発表者名	発表標題	
Kato Jun-ya	Targeting CDK2-CSN5 small complex is a novel strategy for cancer therapy	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association	2016年10月06日 ~ 2016年10月08日	Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan

〔図書〕 計(0)件 (最終年度分)

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計(0)件 (最終年度分)

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計(0)件 (最終年度分)

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

13. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計(0)件 (最終年度分)

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

14. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究 : -

15. 備考

--