

平成22年度科学研究費補助金実績報告書（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) 4. 研究期間 平成 22 年度 ～ 平成 24 年度
5. 課題番号

2	2	5	7	0	1	8	6
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 MLF1-COP1-p53 経路による細胞増殖およびオートファジー制御機構の解明

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 加藤	ノリコ 規子	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号								研究分担者名		所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

白血病関連因子 MLF1 と細胞がん化の関係を研究する過程で、MLF1 が COP9 シグナロソーム(CSN)複合体の第3サブユニット(CSN3)と結合することにより、CSN 複合体の下流で働く E3 ユビキチンリガーゼ COP1 の活性を抑制し、がん抑制蛋白質 p53 の分解を阻害して、細胞増殖を抑制することを見いだした。さらに、この MLF1- CSN-COP1 経路は、DNA 損傷ストレスに対して従来の DNA 損傷応答修復機構を活性化するばかりでなく、オートファジーを誘導することによりがん化抑制において重要な役割を果たす応答経路である知見を得た。本研究では、COP1 の機能解析を中心に、MLF1-CSN-COP1 経路を介した細胞周期抑制およびオートファジーの相互調節機構が存在するのかを検証することを目的とした。

1. DNA 損傷ストレスによるオートファジー誘導の検証：p53 野生型のマウス線維芽細胞・ヒト細胞株に DNA 損傷ストレス（紫外線照射）を負荷すると、オートファジー誘導マーカー（LC3, p62）の発現減少やドット状凝集が観察された。さらに、Atg5・Beclin1 ノックダウン細胞では紫外線照射によるオートファジー誘導能は著しく阻害され、ヌードマウスへの移植により腫瘍が形成された。これらの知見から、DNA 損傷ストレスは細胞周期抑制ばかりでなくオートファジーを誘導し、その阻害は発がんに繋がることを見いだした。

2. 細胞周期抑制およびオートファジーにおける MLF1-CSN-COP1 経路の役割：新規 COP1 特異的相互作用蛋白質の一つとして、オートファジー促進因子 FIP200（別名 RB1CC1）を同定し、COP1 活性の抑制はオートファジーを促進することを見いだした。

10. キーワード

(1) 細胞増殖	(2) オートファジー	(3)
(4)	(5)	(6)
(7)	(8)	(裏面に続く)

11.研究発表（平成22年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 2 ）件 うち査読付論文 計（ 2 ）件

著 者 名		論 文 標 題						
Yoshida A, Yoneda-Kato N, et al.		CSN5/Jab1 controls multiple events in the mammalian cell cycle.						
雑 誌 名		査読の有無	巻	発 行 年				最初と最後の頁
FEBS Letters		有	584	2	0	1	0	4545-4552

著 者 名	論 文 標 題						
Kato JY and Yoneda-Kato N	New twist in the regulation of cyclin D1.						
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年				最初と最後の頁
Bio Molecular Concepts	有	1	2	0	1	0	403-409

著 者 名	論 文 標 題						
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年				最初と最後の頁

〔学会発表〕 計（ 4 ）件 うち招待講演 計（ 2 ）件

発 表 者 名	発 表 標 題	
Yoneda-Kato N	UV response mediated COP1 leads to autophagy.	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
ZOMES-VI	October 7, 2010	Safed, Israel
発 表 者 名	発 表 標 題	
Kato JY	Regulation of mammalian cell cycle by CSN5	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
ZOMES-VI	October 6, 2010	Safed, Israel
発 表 者 名	発 表 標 題	
安堵城 悟	Identification of interactors regulating molecular functions of cyclin D1	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本分子生物学会	2010年12月8日	神戸ポートアイランド
発 表 者 名	発 表 標 題	
吉田 晃洋	Modulation of different modes of the cell cycle by Jab1	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本分子生物学会	2010年12月8日	神戸ポートアイランド

〔図 書〕 計（ 0 ）件

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

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

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

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するw e b ページがある場合は、U R Lを記載すること。

--