

第39回 病態生化学セミナー

日時：平成22年11月30日（火曜日）午後6時00分～

場所：医学部 看護学科棟21番講義室

演題：DNA複製を中心とした染色体の時空間制御の研究とその創薬への応用

Elucidation of spatiotemporal regulation of chromosomal inheritance and its application for development of novel anti-cancer agents

演者：九州大学 大学院薬学研究院 医薬細胞生化学分野 教授

藤田 雅俊 先生

ヒトを含む真核細胞では、複数の染色体上の遺伝情報を効率よく複製するために、多くの開始点から同時多発的に複製が起こる。そのために、これら複数の複製単位において、一細胞周期に正確に一度だけ複製反応が起こる必要がある。これは、細胞周期において複製開始複合体（pre-RC）を周期的に形成・崩壊させることで行われていることが明らかとなって来た。pre-RC 形成とは、ORC（複製開始点認識複合体）と CDC6、Cdt1 による、MCM 複合体（複製ヘリカーゼ）のクロマチンへの結合反応である（ライセンス反応）。我々は1996年のMCM7の同定以来、ヒト細胞におけるpre-RC形成の細胞周期制御について研究を行ってきた。M期終期～G1期にORC/CDC6/Cdt1はMCM loadingを行い、S期以降はpre-RC再形成抑制のためにそれらの機能は抑制される。Cdkリン酸化に依存してORC1は分解され、CDC6は核外輸送される。一方、Cdt1機能抑制は従来gemininとの結合によるとされて来たが、我々はCdkリン酸化依存性にSCF^{Skp2}ユビキチンリガーゼによって分解に導かれることを明らかにした。また、複製と共役してPCNA依存性にCul4-DDB1ユビキチンリガーゼによっても分解に導かれることがわかった。さらにCdt1はAPC/C^{Cdh1}ユビキチンリガーゼによっても制御されており、これは細胞がG0期に進入する際の速やかな分解を担っている。いずれの経路の破綻も、再複製や染色体障害を引き起こす。これら厳密な制御から予想される通り、Cdt1脱制御は染色体不安定性を誘導し、がん化に至る一つのファクターである可能性がある。これらの長い研究の概略について、述べる予定です。

一方、がん細胞株にCdt1を過剰発現させた場合は著しい再複製が惹起され結果として染色体傷害・細胞毒性が現れるのに対し、正常細胞の場合は比較的軽度の障害しか起こらないことを発見した。Cdt1抑制タンパク質gemininをsiRNAで抑制しても上記分解制御があるので、正常細胞では大きな問題は起きない。一方で、いくつかのがん細胞株では強い再複製・細胞障害が起こることが報告されている。これは、前記のCdt1過剰発現の所見とよく一致している。この差は、がん細胞においてはORC1等の他のDNA複製開始タンパク群も過剰発現しており、それ故にCdt1機能亢進に対して高感受性になっている為だと考えている。これらのことから、gemininのCdt1結合を低分子化合物で阻害することにより、がん細胞特異的に障害を与えることができる可能性があるとの考えに至り、検討を行っている。その結果発見された興味深い化合物についても触れてみたいと思います。

加えて最近、このpre-RC形成制御機構は複製のみならず他の染色体制御機構とも連

携していることが明らかになりつつある。その例として、最近我々が明らかにした、ORC のテロメア恒常性維持への関与や CDC6 による複製チェックポイント制御についても言及します。【藤田雅俊】

1. Yoshida, K. *et al.* (2010) *J. Cell Sci.* 123, 225.
2. Sugimoto, N. *et al.* (2009) *J. Cell Sci.* 122, 1184.
3. Sugimoto, N. *et al.* (2008) *Mol. Biol. Cell* 19, 1007.
4. Mizushina, Y. *et al.* (2008) *Biochimie* 90, 947.
5. Tatsumi, Y. *et al.* (2008) *Genes Cells* 13, 1045.
6. Tatsumi, Y. *et al.* (2006) *J. Cell Sci.* 119, 3128.
7. Nishitani, H. *et al.* (2006) *EMBO J.* 25, 1126.
8. Sugimoto, N. *et al.* (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 19691.

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp