

課題番号: **LS105**
助成額: 155 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

再生医療・癌治療への細胞老化の分子機構の利用—エピジェネティクスからのアプローチ

島田 緑 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師
Midori Shimada



専門分野
細胞生物学

キーワード
細胞医化学／加齢医学／細胞内シグナル伝達

WEB ページ
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/labo/2seika.dir/index.html>

研究背景

細胞老化は最も重要な癌防御機構であると認識されその重要性が益々注目されているが、分子機構は不明である。老化、分化、細胞増殖など生命現象の分子基盤であるエピジェネティック修飾の作用機序についても不明である。そこでエピジェネティック制御因子 Chk1 を中心とした細胞老化の分子機構解明に取り組んだ。

研究目的

①癌抑制因子 Chk1 の新規基質および相互作用分子を単離・解析する ②細胞増殖、老化、細胞死とエピジェネティック制御を司る MPP8 および H2ABbd の機能解析を行うことにより、細胞増殖と細胞老化、細胞死誘導の制御機構を解明する。得られた知見を利用し、抗がん剤開発などの応用を目指す。

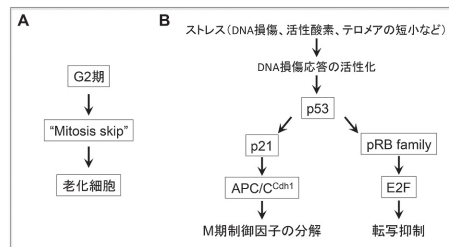
実績

代表論文: J Biol Chem., 289(17), 11656-11666, (2014)
受賞: 平成 23 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2011 年 4 月)
新聞: 中日新聞 (朝刊) 「老化のカギはタンパク質」 (2014 年 6 月 6 日)
一般雑誌: AERA リケジヨ時代、p27 (2014 年 2 月 24 日号)
TV: NHK 名古屋おはよう日本 「名古屋市立大学 ヒトの細胞を老化に導くメカニズムを解明」 (2014 年 6 月 6 日 6:30am ～)

研究成果

細胞老化誘導の分子機構を解明

老化過程において分裂期回避 (mitosis skip) を生じて 4 倍体 G1 細胞になることを見出した。この分裂期回避には p53 依存的な APC/CCdh1 の活性化と pRB ファミリー依存的な M 期制御因子の転写抑制によって引き起こされることが分かった。



明らかとなった細胞老化誘導機構

Chk1 による新たな染色体安定性維持機構を解明

Chk1 は染色体安定性維持に極めて重要な癌抑制因子であり、Chk1 を欠失すると細胞老化が誘導される。Chk1 によるヒストン修飾の転写制御における重要性および取得した分子の機能解析を通して、染色体安定性維持機構の分子基盤の理解につなげた。

ヒストンバリエント H2ABbd による細胞死誘導機構を解明

これまで未知であったヒストンバリエント H2ABbd の in vivo における機能解明に挑戦的に取り組み、① H2ABbd は精子形成や細胞死に関与する遺伝子の転写活性化を行うこと ② H2ABbd 発現による細胞死誘導の分子機構 ③ 細胞増殖、分化、老化、細胞死における H2ABbd の重要性を示した。

2023 年の
応用展開

本研究成果により、細胞老化・細胞増殖を制御する分子機構の解明にとどまらず、幹細胞移植実験、ノックアウトマウスの表現型解析、阻害剤の開発などにより、将来的に抗

癌剤の開発、癌の診断マーカー、癌治療、アンチエイジングやエピジェネティクスの異常が関わる疾患の解析などに役立つと期待される。