

細胞老化におけるプロテアソーム活性制御を介した クロマチン動態制御機構の解析

[1] 組織

代表者：岡田 麻衣子
(聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)
対応者：安井 明
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：宇井 彩子
(東京工科大学応用生物学部)
敦賀 智子
(聖マリアンナ医科大学大学院)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

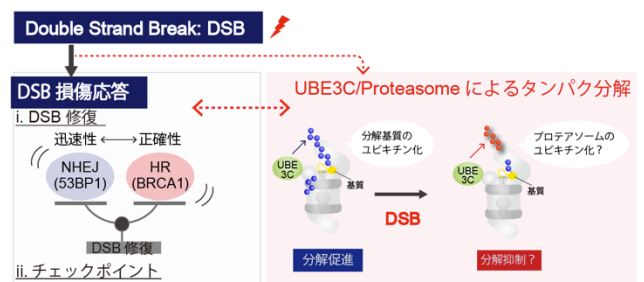
日本は超高齢化社会であり、加齢に伴い発症リスクが増加する難治性疾患は今後も増加の一途を辿ると想定されている。このため、これらの難治性疾患に対する新しい治療戦略の確立は超高齢化社会において必要不可欠な位置付けである。

これらの疾患に特徴的な事象として、タンパク分解制御機構の破綻が挙げられる。例えば、神経変性疾患においてはプロテアソーム活性の低下と異常タンパクの蓄積・凝集、癌においてはプロテアソームの高発現や異所的な細胞内局在が報告されている。プロテアソームの活性は加齢と共に変動するため、適切なプロテアソーム活性制御は老化の予防と疾患の治療戦略に繋がることを期待される。

一方で、プロテアソームの活性制御機構については依然不明な点が多い。プロテアソームは約 2.5MDa もの巨大複合体であることから、古くは核膜孔を通過できず主に細胞質で機能すると考えられており、核内での動態は未解明であった。近年、多くのクロマチン制御因子が、転写や修復といったゲノム情報の選択と維持を担う核内制御機構と共役して分解制御を受けることや、プロテアソームサブユニットのクロマチン上への局所的集積から、プロテアソームがクロマチン上で主要な機能を果たすことが示唆されている。

そこで本研究では、これらの解決にあたり、細胞老化を誘発するモデルとして DNA 二本鎖切断 (DSB) 損傷シグナルに着目した。加齢ゲノム制御プロテオーム研究制御部門の安井明教授の研究室で開発されたプロテオーム技術を活用することで、DSB 特異的なプロテアソーム制御因子およびプロテアソーム分解基質の探索を試みた (1)。また、同定した候補因子群に関してはゲノム損傷応答可視化システムを用いて、DSB 修復に寄与する因子群のスクリーニングを行った (2)。

以上、生化学的・視覚的にクロマチン上での DSB 特異的なプロテアソーム動態を抽出することで、細胞老化におけるタンパク分解機構を明らかにすることを試みた。上記の研究についての対応者および分担者との打ち合わせについては、「第 10 回 DNA 複製、組換え、修復に関する国際会議」および染色体ワークショップおよび「第 34 回染色体ワークショップ・第 15 回核ダイナミクス研究会合同開催」に参加した際に主にを行った。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

(1) DSB 特異的なプロテアソーム制御因子およびプロテアソーム分解基質の探索

DSB に応答するプロテアソーム制御因子の候補として、HECT family に属するユビキチンリガーゼ UBE3C を同定した。UBE3C はプロテアソーム結合型ユビキチンリガーゼであり、プロテアソーム上で分解基質のユビキチン鎖の伸長に寄与すると考えられている。一方で、DSB が起こった際には、UBE3C がプロテアソームの機能を抑制し、タンパク分解機能

を一過的に抑制する可能性を見いだした。

UBE3C/プロテアソームを介して DSB 特異的なタンパク量の制御を受ける基質候補として、DSB 関連因子群を複数同定した。そのうちのひとつとして、家族性乳がんの原因遺伝子である BRCA1、および BRCA1 とヘテロ二量体を形成する BARD1 を同定した。

(2) ゲノム損傷応答可視化システムを用いた DSB 修復因子群の可視化

DSB 後、速やかに UBE3C が DSB 部位に集積することが明らかになり、UBE3C による DSB 依存的なプロテアソーム活性制御が損傷部位で行われている可能性が示唆された。また、UBE3C の発現低下により、主たる DSB 修復経路である NHEJ 経路と HR 経路のバランスが破綻することが示唆された。

現在、プロテアソームの分解基質レポーターをゲノム損傷応答可視化システムと組み合わせることで、DSB 部位でのプロテアソーム活性の変動を可視化するシステムを検討中である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究で明らかになった成果の一部は、「第 10 回 DNA 複製、組換え、修復に関する国際会議」にて成果発表を行い、国内外の研究者との活発な議論をかわしており、今後の研究への発展が期待される。また、本共同研究では、DSB 依存的なプロテアソーム分解の基質候補として BRCA1 を見いだしている。BRCA1 の機能不全は卵子の老化や難治性乳がん・卵巣癌との関連が深く、今後は UBE3C/プロテアソームと BRCA1 タンパクとの安定性との関連を明らかにしていく予定である。特に卵子の老化の機構の一端を明らかにすることは、高齢出産が増加している現代社会において、重要な基盤研究となることが期待される。

[4] 成果資料

特になし