

## I 細胞周期進行の制御機構の解明

## Cell Cycle control mechanism

塩見泰史・西谷秀男  
Shiomi, Y., Nishitani, H.

細胞周期において、染色体は正確に一度だけ複製されたのち均等に分配されることにより遺伝情報が維持される。我々は、ライセンス化因子 Cdt1 の機能解析を通し、染色体の複製を“一回のみ”に制御する機構（ライセンス化制御）の解析を行っている。Cdt1 は S 期開始後、2 種のユビキチンリガーゼ CRL1-Skp2 と CRL4-Cdt2 によりユビキチン化されて速やかに分解され、染色体の再複製の抑制に関わっている。CRL4-Cdt2 による Cdt1 の分解は PCNA に依存しており、UV 損傷によっても誘導される。我々は、PCNA のローダーとなる Ctf18-RFC が Cdt1 分解を促進し、再複製を抑制するために重要な機能を持つこと、また、UV 損傷後、チェックポイントキナーゼ ATR による Cdt2 のリン酸化が Cdt1 分解を促進することを報告した。

## II 機能脂質による細胞制御

## Cell regulation by functional lipids

八木澤 仁  
Yagisawa, H.

リン脂質、特にイノシトールリン脂質は動物細胞の増殖・分化・運動に深く関与している。これらの細胞核における働きや、細胞骨格に対する役割に注目が集まっている。また最近、細胞内のコレステロールの存在状態の変化によっても、種々の細胞機能が調節されていることが明らかになりつつある。それらの制御機構の研究は、膜を中心とした脂質-タンパク質相互作用による生体調節の理解に役立つばかりでなく、がんや免疫不全をはじめとする重篤な疾病や、循環器病に代表される老年病の原因の解明にも寄与すると考えられる。我々は、イノシトールリン脂質に結合するプレクストリンホモロジー (PH) ドメイン、コレステロールやセラミド等に結合する START ドメインなどの脂質結合ドメインを持つタンパク質の構造と機能にも注目して研究を行っている。

## 発表論文 List of Publications

- I-1 Shiomi Y, Hayashi A, Ishii T, Shinmyozu K (理研), Nakayama JI (理研), Sugasawa K (神戸大), Nishitani H: Two different RFC proteins, Ctf18 and RFC1 separately control PCNA-CRL4Cdt2-mediated Cdt1 proteolysis during S phase and following UV-irradiation. *Mol Cell Biol.* 32(12):2279-2288, 2012
- I-2 Hiroki Sakaguchi, Toshihiro Takami, Yoshinori Yasutani, Takeshi Maeda, Masayuki Morino, Takashi Ishii, Yasushi Shiomi, Hideo Nishitani : Checkpoint Kinase ATR Phosphorylates Cdt2, a Substrate Receptor of CRL4 Ubiquitin Ligase, and Promotes the Degradation of Cdt1 following UV-irradiation. *PLoS ONE* 7(9): e46480, 2012
- I-3 Suzuki T(東大), Tsuzuku J(東大), Hayashi A, Shiomi Y, Iwanari H(東大), Mochizuki Y(東大), Hamakubo T(東大), Kodama T(東大), Nishitani H, Masai H (東京臨床研), Yamamoto

- T(東大) : Inhibition of DNA damage-induced apoptosis through Cdc7-mediated stabilization of Tob. *J Biol Chem.* 2012 Nov 23;287(48):40256-40265, 2012
- I-4 Takashi Ishii, Yasushi Shiomi, and Hideo Nishitani: Regulation of replication-coupled proteolysis of licensing factor Cdt1 by ubiquitin ligase CRL4-Cdt2 The 8th 3R Symposium, 25-28 November, Japan, 2012
- I-5 林晃世・塩見泰史・西谷秀男 : ユビキチンリガーゼ CRL4-Cdt2 による PCNA 依存的なユビキチン化機構の解析 第35回 日本分子生物学会年会 2012年12月11日—14日(11日) 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県)
- I-6 森野公之・塩見泰史・西谷秀男 : M 期の UV 損傷に応答した Cdt1 分解による G1-DNA 損傷チェックポイント 第35回 日本分子生物学会年会 2012年12月11日—14日(12日) 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県)
- I-7 石井健士・林 晃世・末永尚弘・中島秀祐・塩見泰史・西谷秀男 : CRL4-Cdt2 による Cdt1 のユビキチン化はそれぞれの PIP ボックスを介した PCNA 結合に依存する 第35回 日本分子生物学会年会 2012年12月11日—14日(12日) 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県)
- I-8 前田武志・村上祐輔・塩見泰史・西谷秀男 : DNA 複製ライセンス化制御における分裂期キナーゼ Plk1 の関わり 第35回 日本分子生物学会年会 2012年12月11日—14日(12日) 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県)
- I-9 塩見泰史・林 晃世・石井健士・中山潤一・菅澤 薫・塩見泰史・西谷秀男 : Novel function of RFC complexes in genome stability through PCNA-CRL4Cdt2 mediated Cdt1 degradation during DNA replication and repair 第35回 日本分子生物学会年会 2012年12月11日—14日(12日) 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県)
- II-1 Tokuda, N., Kawai, K., Lee, Y-H., Ikegami, T., Yamaguchi, S., Yagisawa, H., Fukui, Y. (台湾国立衛生院), and Tuzi, S.: Membrane-induced alteration of the secondary structure in the SWAP-70 pleckstrin homology domain. *J. Biochem.* 151: 391-401, 2012
- II-2 Okada, M. (山形大), Hozumi, Y. (山形大), Iwazaki, K. (山形大), Misaki K. (順天堂大), Yanagida, M. (順天堂大), Araki, Y. (順天堂大), Watanabe T. (山形大), Yagisawa, H., Tophame, M. K. (Univ Utah), Kaibuchi, K. (名古屋大), and Goto, K. (山形大) : DGK $\alpha$  regulates LPS-activated phagocytosis through IQGAP1/Rac1 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420: 479-484, 2012
- II-3 Okada, M. (山形大), Hozumi, Y. (山形大), Tanaka, T. (山形大), Suzuki, Y. (山形大), Yanagida, M. (順天堂大), Araki, Y. (順天堂大), Evangelisti, C. (Univ Bologna), Yagisawa, H., Tophame, M. K. (Univ Utah), Martelli, A. M. (Univ Bologna), and Goto, K. (山形大) : DGK $\alpha$  is degraded through the cytoplasmic ubiquitin-proteasome system under excitotoxic conditions, which causes neuronal apoptosis because of aberrant cell cycle reentry. *Cell. Signal.* 24:1573-1582, 2012
- II-4 Yagisawa, H.: START-GAP1 (DLC1), a novel antioncogene product, transiently delocalizes from focal adhesions under EGF stimulus. The 7<sup>th</sup> Korea-Japan Conference on Cellular Signalling for Young Scientists (Ulsan, Korea) 2012
- II-5 八木澤仁・新木(堀江) 良子・前田(赤羽)佳祥子・新免輝男・園部誠司 : オオアメーバ(Amoeba proteus)からの新しいタイプのホスホリパーゼ C 遺伝子のクローニング 第35回 日本分子生物学会年会 2012年12月11日—14日(12日) 福岡国際会議場、マリンメッセ福岡 (福岡県)

## 大学院生命理学研究科

### 博士前期課程

- 林 晃世 : CRL4-Cdt2 の in vitro ユビキチン化反応系の構築
- 前田武志 : ライセンス化因子 Cdt1 の M 期安定化におけるキナーゼ Plk1 の関わり
- 森野公之 : DNA 損傷時における Cdt1 分解の生理学的意義の解明
- 田中美如 : DNA 修復欠損細胞を用いた UV 照射時における Cdt1 分解機構の解析
- 末永尚弘 : ユビキチンリガーゼ CRL4-Cdt2 の機能解析

## 科学研究費補助金等

- 1 文部科学省研究費補助金（平成 23～24 年度） 新学術領域研究 課題番号：23131512  
研究課題 M 期 DNA 損傷の修復系と DNA 複製開始制御の連係機構の解析  
研究代表者 西谷秀男
- 2 日本学術振興会（平成 22～24 年度） 基盤研究(C) 課題番号:22501016  
研究課題 抗がん遺伝子産物 START-GAP/DLC ファミリータンパク質の細胞内局在化機構  
研究代表者 八木澤 仁
- 3 日本学術振興会（平成 22～24 年度） 基盤研究(C) 課題番号:22570191  
研究課題 生体膜上における PIP3 結合蛋白質ドメインの高次構造転移と情報伝達機能の制御  
研究代表者 辻 暁、分担研究者 八木澤 仁
- 4 兵庫県立大学特別教育研究助成金  
研究課題 冠攣縮性狭心症の成因に関するイノシトールリン脂質信号系タンパク質の構造生物学的解析  
研究代表者 八木澤 仁
- 5 公益信託 成茂動物科学振興基金  
研究代表者 八木澤 仁