

I 細胞周期進行の制御機構の解明

Cell Cycle control mechanism

塩見泰史・八木澤 仁・西谷秀男
Shiomi, Y., Yagisawa, H., Nishitani, H.

細胞は、細胞周期を繰り返し増殖する。新しく生み出された細胞が、親と同一の遺伝情報を受け継ぐことが、種の保存や個体形成の基本となる。遺伝情報が維持されるためには、染色体は正確に一度だけ複製され、そのあと正確に 2 つの娘細胞に分配されなければならない。これらの制御に異常がおこると、染色体分配や遺伝子数の異常が生じ、細胞死・発生異常あるいは細胞のがん化をもたらすと予想される。細胞は、このような異常を抑制する機能を持っており、我々は、特に染色体の複製を“一回のみ”に制御する機構（ライセンス化制御）の解明に主眼をおき、ライセンス化因子 **Cdt1** の機能解析を行ってきた。**Cdt1** は S 期開始後、ユビキチン化されて速やかに分解されることを発見した。**Cdt1** の安定化や分解に関する因子の解析を行うことにより、複製開始と再複製の抑制の分子機構の解明を進めている。

II 機能脂質による細胞制御

Cell regulation by functional lipids

八木澤 仁・塩見泰史・西谷秀男
Yagisawa, H., Shiomi, Y., Nishitani, H.

リン脂質、特にイノシトールリン脂質は真核細胞の増殖・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、ガンや免疫不全をはじめとする重篤な疾病や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)ドメインを持つタンパク質の構造と機能を解析した。またユニークな脂質結合領域 **START** ドメインを持つ **START-GAP/DLC** と呼ばれる **GTP** 加水分解活性化酵素(GAP)の細胞内局在化機構と機能に注目して研究を行っている。

発表論文 List of Publications

- I-1 T. Ohba (東北大学), H. Nishijima (遺伝学研究所), H. Nishitani, T. Nishimoto (九州大学) : Schizosaccharomyces pombe Snf2SR, a novel SNF2 family protein, interacts with Ran GTPase and modulates both RanGEF and RanGAP activities. *Genes Cells*. 3(6):571-582 (2008)
- I-2 M. Ohtsubo (広島大学), S. Yasunaga (広島大学), Y. Ohno (広島大学), M. Tsumura (広島大学), S. Okada (広島大学), N. Ishikawa (広島大学), K. Shirao (広島大学), A. Kikuchi (広島大学), H. Nishitani, M. Kobayashi (広島大学), Y. Takihara (広島大学) : Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(30):10396-10401 (2008)
- I-3 H. Nishitani, Y. Shiomi, H. Iida (九州大学), M. Michishita, T. Takami, T. Tsurimoto (九州大学) : CDK inhibitor p21 is degraded by a PCNA coupled Cul4-DDB1-Cdt2 pathway during S phase and after UV irradiation. *J Biol Chem*. 283(43):29045-29052 (2008)
- I-4 西谷秀男 : 染色体複製の制御 : 一度だけ複製されるしくみ *生化学* 80(7):661-666 (2008)
- I-5 西谷秀男・塩見泰史 : pre-RC 形成および再複製抑制制御機構 *秀潤社* 27(10): 980-984 (2008)
- I-6 道下雅人・高見俊宏・塩見泰史・西谷秀男: ヒトユビキチンリガーゼ Cul4-DDB1-Cdt2 による PCNA 依存的 Cdt1 認識機構の解析 *BMB2008* (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (神戸) (2008)
- I-7 塩見泰史・岸 ちひろ・道下雅人・西谷秀男: 細胞周期進行に依存したヒト Cdt1 ユビキチン化と分解制御機構の解析 *BMB2008* (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (神戸) (2008)
- I-8 道下雅人・塩見泰史・西谷秀男: 安定な染色体複製制御に機能するタンパク質ユビキチン化・分解機構の解析 第 26 回染色体ワークショップ (姫路) (2008)
- II-1 M. Yamaga, K. Kawai, M. Kiyota, Y. Homma (福島県立医大), H. Yagisawa: Recruitment and activation of phospholipase C (PLC)- δ_1 in lipid rafts by muscarinic stimulation of PC12 cells: contribution of p122RhoGAP/DLC1, a tumor-suppressing PLC δ_1 binding protein. *Adv. Enzyme Regul.* 48: 41-54 (2008)
- II-2 K. Kawai, Y. Iwamae, M. Yamaga, M. Kiyota, H. Ishii, H. Hirata, Y. Homma (福島県立医大), H. Yagisawa: Focal adhesion-localization of START-GAP1/DLC1 is essential for cell motility and morphology. *Genes Cells* 14: 227-241 (2009)
- II-3 A. Otsuka (岡山大), T. Abe (岡山大), M. Watanabe (岡山大), H. Yagisawa, K. Takei (岡山大), H. Yamada (岡山大) : Dynamin 2 is required for actin assembly in phagocytosis in Sertoli cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 378: 478-482 (2009).
- II-4 K. Kawai, J. Seike, T. Iino, M. Kiyota, Y. Iwamae, H. Yagisawa: START-GAP2/DLC2 is localized in focal adhesions via its N-terminal region. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 380: 736-741 (2009)
- II-5 H. Yagisawa: Phosphoinositide-specific phospholipase C: Isoforms and related molecules. In "Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (3rd Edition), *Neural Signal Mechanism* Vol. 1b (ed. K. Mikoshiba), Chapter 14:

Phospholipid signaling and cell function, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: 269-297 (2009).

- II-6 H. Yagisawa, M. Okada: Ca^{2+} -dependent nuclear accumulation of phospholipase C- δ_1 : 第 31 回神経科学学会大会 (東京)、2008
- II-7 T. Mimura (神戸大) , N. Mitsuhashi (神戸大) , A. Richardson (CSIRO Plant Industry), S-K. Chung (POSTECH), H. Yagisawa: Measurement of inositol polyphosphates by ion chromatography and their physiological status in higher plants. 第 31 回神経科学学会大会 (東京)、2008
- II-8 徳田尚美・八木澤 仁・福井泰久 (星薬科大)・辻 暁: 脂質膜上における局所構造の特徴に基づく pleckstrin homology domain – 脂質膜間相互作用の解析 第 47 回 NMR 討論会 (筑波)、2008
- II-9 八木澤 仁: イノシトールリン脂質代謝酵素の核 – 細胞質間移行とその生理的意義 BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会シンポジウム「核 – 細胞質間輸送と生命機能制御のインターフェイス」(神戸)、2008
- II-10 北村真也・前平航司・川合克久・西谷秀男・八木澤 仁: START-GAP1 の接着斑局在化におけるテンシン 2 との結合の役割 BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (神戸)、2008
- II-11 川合克久・北村真也・川合由華・西谷秀男・八木澤 仁: START-GAP1 は接着斑局在化領域のテンシン 2 に対するリン酸化依存的結合により接着斑に局在化する BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (神戸)、2008
- II-12 N. Uekama (分子研) , T. Aoki, T. Muraoka, H. Yagisawa. K. Nishimura (分子研) , S. Tuzi: Influence of membrane curvature on the structure of the phospholipase C (PLC)- δ_1 PH domain: implication in intracellular localization. Gordon Research Conference on “Signal Transduction Within the Nucleus. (California, 2009)

大学院生命理学研究科

博士後期課程

内藤陽子: δ 型 PLC アイソフォームと細胞周期との関係

Gouri Rani Banik : p122 START-GAP/DLC の START ドメインの解析

博士前期課程

岸 ちひろ: 染色体複製ライセンス化因子 Cdt1 の M 期におけるリン酸化と安定性の解析

北村真也 : START-GAP1 と tensin2 の結合解析

高見俊宏 : Cul4-DDB1 に結合して Cdt1 の分解に関与する Cdt2 の解析

前平航司 : START-GAP1 の接着斑局在化機構の解析

道下雅人 : PCNA 結合因子の分解機構の解析

科学研究費補助金等

- 1 日本学術振興会科学研究費（平成 19-20 年度）基盤 C 課題番号：19570184
研究課題 抗がん遺伝子産物 START-GAP ファミリーの構造と機能
研究代表者 八木澤 仁
- 2 文部科学省研究費補助金（平成 19-20 年度）特定領域研究 課題番号：19038020
研究課題 細胞核イノシトールリン脂質シグナル系の調節機構と細胞制御
研究代表者 八木澤 仁
- 3 文部科学省研究費補助金（平成 19-20 年度）特定領域研究 課題番号：19036031
研究課題 固体 NMR 分光法による生体膜表面に局在する細胞内情報伝達システムの分子機構の解析
研究代表者 辻 暁
研究分担者 八木澤 仁
- 4 文部科学省研究費補助金（平成 19-20 年度）特定領域研究 課題番号：19044031
研究課題 DNA 複製と連係したタンパク質分解機構の解明（p21Cip1 を中心に）
研究代表者 西谷秀男
- 5 文部科学省研究費補助金（平成 17-21 年度）特定領域研究 課題番号：17080013
研究課題 ほ乳動物細胞における複製開始複合体形成とその染色体安定性への関与の分子機構（研究代表者 藤田雅俊）
研究分担者 西谷秀男
- 6 文部科学省研究費補助金（平成 20-21 年度）特定領域研究 課題番号：20012047
研究課題 UV 照射後に活性化される Cul4-DDB1-Cdt2 による Cdt1 分解機構の解析
研究代表者 西谷秀男
- 7 文部科学省研究費補助金（平成 20-21 年度）特定領域研究 課題番号：20058030
研究課題 タンパク質分解による複製のライセンス化制御
研究代表者 西谷秀男
- 8 文部科学省研究費補助金（平成 20-21 年度）若手研究(B) 課題番号：20770140
研究課題 複製因子 PCNA が制御する、タンパク質ユビキチン化反応の分子機構の解析
研究代表者 塩見泰史