

## 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）の解析を行ってきた。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、クロマチンに結合した PCNA にどのように CRL4-Cdt2 がリクルートされるのか解析を行い、Cdt2 の C 末が重要な働きをすることを明らかにした。一方 PCNA は細胞周期において、DNA 複製に伴いクロマチンへの装着・脱着が厳密に制御されている。これまで PCNA の脱着過程は良く分かっていなかったが、今回 PCNA のローダーとして知られている Rfc1-RFC のファミリータンパク質 Elg1-RFC が、PCNA のクロマチンからの脱着に関わり、ゲノム安定性に寄与することを発表した。また、PCNA の装着・脱着と CRL4Cdt2 によるユビキチン化の過程を分子レベルで明らかにするため、精製タンパク質を用いた解析を進めている。

## 発表論文 List of Publications

- 1 Dimaki M, Xouri G, Symeonidou IE, Sirinian C, Nishitani H, Taraviras S, Lygerou Z. Cell Cycle-dependent Subcellular Translocation of the Human DNA Licensing Inhibitor Geminn. *J Biol Chem.* 288(33): 23953-23963, 2013
- 2 Shiomi Y, Nishitani H. Alternative replication factor C protein, Elg1, maintains chromosome stability by regulating PCNA levels on chromatin *Genes Cells.* 2013 Nov;18(11):946-59.
- 3 西谷秀男・塩見泰史 タンパク質分解系による染色体の再複製抑制機構. *実験医学(増刊): ヒトと医学のステージへ拡大する細胞周期.* 羊土社 31(2):39-44.
- 4 末永 尚弘・石井 健士・塩見 泰史・西谷 秀男 ゲノム維持に関わる酵素CRL4-Cdt2の機能解析 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月3日-6日 神戸ポートアイランド(兵庫県)
- 5 田中 美如・石井 健士・塩見 泰史・西谷 秀男 UV照射時におけるDNA修復過程と共役したCdt1分解 田中 美如, 石井 健士, 塩見 泰史, 西谷 秀男(兵庫県立大・生命理学) 第36回日本分子生物学会年会2013年12月3日-6日 神戸ポートアイランド(兵庫県)
- 6 塩見 泰史・西谷 秀男 クロマチンで機能するPCNAの制御を介したDNA複製とゲノム integrity の維持 第36回日本分子生物学会年会2013年12月3日-6日 神戸ポートアイランド(兵庫県) 12月3日
- 7 林晃世・石井 健士・塩見 泰史・末永 尚弘・西谷 秀男 クロマチン上のPCNAに依存したCRL4Cdt2のユビキチン化機構 第22回DNA複製・組み換え・修復ワークショップ2013年11月20日-22日 秋保温泉 ホテルニュー水戸屋(宮城県)

## 大学院生命理学研究科

博士後期課程

林 晃世 : CRL4-Cdt2 の in vitro ユビキチン化反応系の構築

博士前期課程

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 25 年度） 新学術領域研究 課題番号：25131718  
研究課題 修復と複製時に機能する Cul4-DDB1-Cdt2 によるゲノム維持機構  
研究代表者 西谷秀男
- 2 文部科学省研究費補助金（平成 25 年度） 基盤研究(C) 課題番号：25430171  
研究課題 新規な PCNA アンロード機構による細胞周期制御とゲノム維持  
研究代表者 塩見泰史
- 3 公益財団法人ひょうご科学協会 学術研究助成金（平成 25 年度）  
研究課題 ゲノム維持に機能する DNA 損傷修復機構とユビキチン修飾系の関係  
研究代表者 塩見泰史