

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		p53 クロマチン複合体中の選択的転写調節分子の同定とクロマチン機能制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Boundary protein hCAS/CSE1L associates with chromatin and regulates expression of selective p53 target genes and cell fate.			
研究氏 代表者	カカナ CC	姓)タナカ	名)トモアキ	研究期間 B	2008 ~ 2009 年
	漢字 CB	田中	知明	報告年度 Y	2010
	ローマ字 CZ	TANAKA	TOMOAKI	研究機関名	千葉大学大学院
研究代表者 CD 所属機関・職名		千葉大学大学院医学研究院・助教			
概要 EA (600 字 ~ 800 字程度にまとめてください)					
<p>p53 研究の進歩により、ゲノムの守護神としての癌抑制機能以外にも実に多彩な生理作用を発揮することがわかってきた。それは主に p53 が転写因子として機能し、生理作用の異なる様々な下流遺伝子群を、細胞の種類や細胞環境の変化に応じて、時間的・空間的・選択的に巧妙に使い分けているからである。研究代表者は、ChIP アッセイとプロテオミクスを組み合わせた手法を応用し、p53 クロマチン複合体に含まれる機能的分子を同定する方法を既に開発した。そして、human Cellular Apoptosis Susceptibility protein (hCAS/CSE1L)の同定に成功し、そのヘテロクロマチン制御の役割と p53 転写活性調節機能について報告した(<i>Tanaka et al. Cell, 2007</i>)。さらに、ゲノムワイドの解析から、細胞内代謝制御に関わる p53 下流遺伝子 GLS2 を同定することに成功した。癌抑制機能の解析として、その肝臓腫瘍組織における発現低下と腫瘍細胞増殖抑制効果を証明し、p53 の癌抑制機能を担うことを Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 誌に報告した。またクロマチンの構造的・機能的調節機構に着目して、<i>in vivo</i> における p53 クロマチン複合体中に含まれる機能的会合分子群の同定と p53 化学修飾の解析をプロテオミクスの手法を駆使して網羅的に試みた。その結果、p53 のリン酸化・アセチル化・メチル化などの化学修飾や、クロマチン会合分子である transcriptional co-factor hSp110 を同定した。Sp110 の機能解析の結果、p53 による細胞老化の制御を介して癌抑制機能に関連する可能性が示された。これらの新知見は、癌のエピジェネティック治療創薬における新規標的分子基盤の候補であり、確実な成果が成し遂げられた。</p>					
キーワード FA	p53	クロマチン	エピジェネティクス	癌抑制遺伝子	

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA						研究課題番号 AA							
研究機関番号 AC						シート番号							

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB	Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species.							
	著者名GA	Suzuki Sawako	雑誌名GC	Proc Natl Acad Sci USA.					
	ページGF	7461~7466	発行年GE	2	0	1	0	巻号 GD	107
雑誌	論文標題 GB	cAMP activation by PACAP/VIP stimulates IL-6 release and inhibits osteoblastic differentiation through VPAC2 receptor in osteoblastic MC3T3 cells.							
	著者名GA	Nagata Azusa	雑誌名GC	Journal of Cellular Physiology.					
	ページGF	75~83	発行年GE	2	0	0	9	巻号 GD	221
雑誌	論文標題 GB	転写因子 p53 の翻訳後修飾と転写活性化機構							
	著者名GA	田中知明	雑誌名GC	生化学					
	ページGF	200~209	発行年GE	2	0	1	0	巻号 GD	82
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	

欧文概要EZ

The tumor suppressor p53, also known as a “guardian of the genome”, coordinates multiple cellular functions. Using genome-wide approach we have identified GLS2 as a p53-inducible gene and found its reduced expression in liver tumors as well as its potential tumor suppressor function through the inhibitory effect on tumor cell growth and colony formation. Furthermore we used a modified proteomics approach and found post-translational modifications of p53 and a transcriptional coactivator, Sp110 in association with p53 within chromatin containing complexes. Thus, our findings provide a novel insight into molecular basis for drug design and therapeutic targets in cancer epigenetics.