

研究成果報告書

(国立情報学研究所の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		ショウジョウバエ遺伝学を用いたユビキチンプロテアソーム系修飾因子の網羅的探索			
研究テーマ (欧文) AZ		Global analysis of modifier genes of ubiquitin-proteasome system employing fly genetics			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ムラタ	名)シゲオ	研究期間 B	2008 ~ 2009 年
	漢字 CB	村田	茂穂	報告年度 YR	2010 年
	ローマ字 CZ	Murata	Shigeo	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学大学院薬学系研究科・教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>プロテアソームは、ユビキチン化されたタンパク質を選択的に分解することにより細胞周期、シグナル伝達、転写制御、DNA修復など真核細胞内でおこるあらゆる生命現象を円滑に進行させるために必須のタンパク質分解酵素である。近年哺乳類をはじめとした高等な生物ではプロテアソームが多様性を獲得し、高等生物特有の生命現象に重要な働きをしていることや、癌、炎症、神経変性疾患をはじめとした様々なヒトの疾患に関与していることが明らかになり始めた。しかし高等動物において、どのような機構でプロテアソームの転写量・形成・存在量・多様性・活性が制御されているのかという問題については全く未解明であり、高等動物におけるプロテアソームの動作原理の解明が急務とされている。そこで我々は、高等動物として遺伝学的スクリーニングの系が確立されているショウジョウバエを用いてプロテアソーム機能関連因子の網羅的探索を行い、高等動物プロテアソームを質的・量的に制御する機構を明らかにすることを目的とし、研究を開始した。最初に、プロテアソーム形成を補助するシャペロン分子 PAC3、p27、PI31 の RNAi 系統をスターターとして樹立した。これらの RNAi はプロテアソーム機能が軽度低下した表現型を示す。これらの系統を組織特異的ドライバーを用いて現在までに RNAi ライブラリー約 1000 系統と交配し、感覚器前駆細胞数、剛毛数、複眼形成の表現型を観察することにより、プロテアソーム機能を回復させる系統、増悪化させる系統を各々数十系統の同定に成功した。今後、特異性を確認し、真の回復因子、増悪化因子を同定を目指す。プロテアソーム機能の多寡が関連するヒトの疾患・生理的現象(悪性腫瘍、神経変性疾患、免疫、老化など)においてプロテアソームがどのような制御を受けているかが解明され、プロテアソームを標的とした創薬に関する分子基盤を提供することが期待される。</p>					
キーワード FA	プロテアソーム	ショウジョウバエ	RNAi	スクリーニング	

(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ください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
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 proteasome is an essential enzyme that degrades ubiquitinated proteins selectively and is involved in various physiological activities that occur in eukaryotic cells such as cell cycle, signal transduction, transcription regulation, and DNA repair. Recently, it has become apparent that altered proteasome activity is involved in human diseases such as cancer and neurodegeneration. However, the mechanisms how the transcription, assembly, amount, and activity of the proteasome are regulated in higher eukaryotes remain elusive. Therefore, we planned to identify molecules that modulate proteasome functions by using fly genetics.

First, we succeeded in establishing three RNAi lines in which the expression of proteasome assembly chaperones PAC3, p27, PI31 are attenuated as starter lines. Next, we crossed these lines with RNAi library fly lines in which each of approximately a thousand genes is knocked down. By observing phenotypes of the crossed flies, we succeeded in identifying several lines that rescue or deteriorate the phenotypes of the starter lines. These are the possible modulators of the proteasome function, and we believe that elucidating the mechanisms how these responsible genes affect proteasome function will provide new insight into drug development targeting proteasome for treatment of cancer and neurodegeneration.