

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		遺伝子シナジーを作用原理とする抗がん剤・治療効果予測法の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Establishment of cancer chemotherapy based on the synergistic effect between repair pathways.			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	ヒロタ	コウジ	研究期間 B	2013～ 2014 年
	漢字 CB	廣田	耕志	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	HIROTA	KOUJI	研究機関名	首都大学東京
研究代表者 CD 所属機関・職名		首都大学東京理工学研究科分子物質化学専攻・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。) 発がんのリスクは、個人の遺伝的バックグラウンドによって異なる。これまでにゲノム安定性に寄与する分子機構・責任遺伝子が多数同定されているが、各個人において少なくとも数個の遺伝子にヘテロの劣性変異が存在すると考えられる。この変異遺伝子の組合せ次第では、ゲノム不安定化要素として相乗効果(シナジー)を及ぼすと考えられる。DNA 組換え、DNA 修復、DNA 複製、DNA 損傷応答の各機構に代表される「ゲノムメンテナンスシステム」は、ヒトの恒常性維持機能の中でも、その破綻が細胞老化やがん化に密接に関わっており、高齢化社会が進む今日にあって、集中的な研究が必要とされる分野の一つである。ゲノムメンテナンスに関する基礎研究で、さまざまなシグナル経路や因子の間の相互作用が発見され、基礎科学としての重要性と臨床・創薬など社会還元に向けた応用の可能性が認められつつある。 システム全体を構成する個々のサブシステムあるいは遺伝子間のシナジー効果を『遺伝子シナジー』と定義し、本研究では、遺伝子シナジーを作用原理とする抗がん剤のシーズ化合物の同定のためのプラットフォームの開発を行った。また、未解明の複製停止ストレスにおける遺伝子シナジーをケミカルジェネティクス手法により包括的に探索した。 具体的には、以下の項目を行った。 (1) 腫瘍細胞において減弱している DNA 損傷応答経路と相補的關係にある経路の因子を阻害する薬品を探索する方法の開発 (2) TLS ポリメラーゼ軍のネットワークの解明と、複製ポリメラーゼとのシナジー効果の解明。 本研究の成果として、 (1) 遺伝学手法を用いたハイスループット化合物同定手法が確立できた。 現在、お台場の産総研において、新家教授と共同で天然化合物ライブラリーに対し、DNA ポリメラーゼなどのゲノムメンテナンスに関わる因子の阻害薬品の探索を継続している。 (2) 複製ポリメラーゼは損傷を乗り越えて複製しないと信じられている。複製ポリメラーゼは損傷で立ち往生して、TLS ポリメラーゼの働きで複製停止が解除されると信じられている。申請者は、複製ポリメラーゼの一種 Pol δ が損傷を乗り越える能力を持っていることを発見し、TLS ポリメラーゼ η とのシナジーの係にあることを突き止めた。					
キーワード FA	遺伝子シナジー	抗がん剤	損傷乗り越え複製		

(以下は記入しないで下さい。)

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}	The POLD3 subunit of DNA polymerase delta can promote translesion synthesis independently of DNA polymerase zeta.							
	著者名 ^{GA}	Hirota et al.	雑誌名 ^{GC}	Nucleic Acids Res					
	ページ ^{GF}	1671~83	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	18; (43)
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 replicative DNA polymerase Pol δ consists of a catalytic subunit POLD1/p125, and three regulatory subunits POLD2/p50, POLD3/p66, and POLD4/p12. The ortholog of POLD3 in *Saccharomyces cerevisiae*, Pol32, is also required for a significant proportion of spontaneously and UV-induced mutagenesis through its additional role in translesion synthesis as a subunit of DNA polymerase ζ . Remarkably, chicken DT40 B lymphocytes deficient in POLD3 are viable and able to replicate undamaged genomic DNA with normal kinetics. Like its counterpart in yeast, POLD3 is required for fully effective translesion synthesis, its loss resulting in hypersensitivity to a variety of DNA damaging agents, a diminished ability to maintain replication fork progression after UV irradiation and a significant decrease in abasic site-induced mutagenesis in the immunoglobulin loci. However, these defects appear to be largely independent of the classical TLS axis of Pol η and Pol ζ , loss of which results in a distinct preference for dA incorporation opposite immunoglobulin gene abasic sites, no significant problem in maintaining fork progression after UV exposure and lethality when combined with a *pold3* mutation. These observations show that POLD3 makes a significant contribution to TLS independently of Pol ζ , we suggest through promoting the role of Pol δ itself in lesion bypass.