

## 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<br>(和文) AB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         | MUS81 構造特異的エンドヌクレアーゼによる染色体維持機構の解明                                             |           |         |               |
| 研究テーマ<br>(欧文) AZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         | Contribution of MUS81 structure-specific endonuclease on chromosome stability |           |         |               |
| 研究氏<br>代表<br>者<br>名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | カタカナ CC | 姓)ハナダ                                                                         | 名)カツヒロ    | 研究期間 B  | 2010 ~ 2011 年 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 漢字 CB   | 花田                                                                            | 克浩        | 報告年度 YR | 2011 年        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ローマ字 CZ | HANADA                                                                        | KATSUHIRO | 研究機関名   | 大分大学          |
| 研究代表者 CD<br>所属機関・職名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         | 大分大学医学部環境・予防医学講座                                                              |           |         |               |
| <p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>すべての生物は DNA 複製を介して遺伝子情報を複製し、次世代へと伝達する。したがって、遺伝子情報の正確な複製は生命の維持にとって必須である。しかしながら、我々の住む環境には様々な DNA ストレスが存在し、DNA は常時環境ストレスによる傷害を受けている。この DNA 傷害が DNA 複製を阻害することがある。DNA 複製が完結しないと一部の重要な遺伝子情報が失われるため、癌や細胞死、遺伝病の誘発といった深刻な問題が原因となる。そのため、すべての生物種において、これを回避する生体防御メカニズムが存在する。我々は、特に哺乳類細胞における DNA 複製ストレスとその修復メカニズムの解明を目指して研究を行っている。これまでの我々の研究から MUS81 ヌクレアーゼが DNA ダメージによって中断した DNA 複製フォークに作用し、DNA 複製を再開させる機構に関与していることを発見した。今回、我々は MUS81 ヌクレアーゼの質的制御に関わる因子のスクリーニングを行い、MUS81 のヌクレアーゼ活性を制御するいくつかの因子を同定することができた。そのうちの 1 つは DNA の相同組換えに関わる因子であった。現在は、その因子と MUS81 の活性に関して生化学的解析を行っている。</p> <p>さらに本研究において、量兩的制御が崩壊した場合の染色体動態についても研究を行った。その理由は、昨年の研究から胃癌の原因と考えられているヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）感染が MUS81 の量的制御を崩壊させる可能性を見出したからである。興味深いことにピロリ菌感染により染色体の切断が誘導されることが明らかになった。現時点では MUS81 がこの染色体切断に関与しているという結果は得られていないが、今後はこの染色体切断のメカニズムの解明を行いたいと考えている。この研究はピロリ菌による胃癌発症のメカニズム解明につながる可能性を秘めている。</p> |         |                                                                               |           |         |               |
| キーワード FA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ヌクレアーゼ  | 遺伝子の組換え                                                                       | DNA 修復    | 染色体異常   |               |

(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 <sup>GB</sup> |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 著者名 <sup>GA</sup>  |   | 雑誌名 <sup>GC</sup> |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | ページ <sup>GF</sup>  | ～ | 発行年 <sup>GE</sup> |  |  |  |  | 巻号 <sup>GD</sup>   |  |
| 雑誌                                | 論文標題 <sup>GB</sup> |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 著者名 <sup>GA</sup>  |   | 雑誌名 <sup>GC</sup> |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | ページ <sup>GF</sup>  | ～ | 発行年 <sup>GE</sup> |  |  |  |  | 巻号 <sup>GD</sup>   |  |
| 雑誌                                | 論文標題 <sup>GB</sup> |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 著者名 <sup>GA</sup>  |   | 雑誌名 <sup>GC</sup> |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | ページ <sup>GF</sup>  | ～ | 発行年 <sup>GE</sup> |  |  |  |  | 巻号 <sup>GD</sup>   |  |
| 図書                                | 著者名 <sup>HA</sup>  |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 書名 <sup>HC</sup>   |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 出版者 <sup>HB</sup>  |   | 発行年 <sup>HD</sup> |  |  |  |  | 総ページ <sup>HE</sup> |  |
| 図書                                | 著者名 <sup>HA</sup>  |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 書名 <sup>HC</sup>   |   |                   |  |  |  |  |                    |  |
|                                   | 出版者 <sup>HB</sup>  |   | 発行年 <sup>HD</sup> |  |  |  |  | 総ページ <sup>HE</sup> |  |

#### 欧文概要 <sup>EZ</sup>

To maintain genome integrity is important for all organisms. If not, these organisms will meet abnormal metabolisms and death. However, to maintain genome integrity is not simple because all organisms including human are exposing various DNA stresses everyday and these DNA stresses interrupt precise DNA replication. Severe type of DNA damages can block DNA replication forks and this causes chromosome aberrations. Previously, we have found MUS81-EME1 structure-specific endonuclease can solve this problem through creating DNA double-strand breaks. In general, DNA double-strand breaks are dangerous for genome integrity. However, MUS81-dependent processing is involved in the maintenance of genome stability. We believe that MUS81-dependent DNA breakage is highly regulated and also coupled with DNA double-strand break repair(s). In this program, we addressed how MUS81-dependent processing is regulated. To understand this, we have done immuno-co-precipitation and determined the MUS81 complex. We could identify several factors from this study. One of the factors was the enzyme which is involved in homologous recombination, one pathway of double-strand break repair. Molecular mechanism how homologous recombination proteins control MUS81 is now under investigation.

Moreover, we have found that *Helicobacter pylori* infection causes DNA double-strand break. So far, we could not obtain the evidence that MUS81 is involved in the formation of *H. pylori*-induced DNA breaks. We will address to understand the molecular mechanism how *H. pylori* introduce chromosome breakage.