

〔研究室だより〕

細胞生物工学研究室

生物環境化学科  
神武洋二郎

平成二十四年四月に産業理工学部生物環境化学科に着任しました神武洋二郎と申します。私の出身地は、隣の福岡県糟屋郡宇美町というところです。飯塚と同じく、かつては炭坑で栄えた町です。地元福岡高校を卒業後、九州大学大学院を卒業するまで福岡に住んでおりました。大学院卒業後は、アメリカ、静岡県浜松市と点々としましたが、この度福岡に帰ってくることで大きく大変嬉しく思っております。飯塚は幼少の頃より、しょうけ峠を越えてよく遊びに来ていましたので、馴染み深い町です。子供の頃、本校の前を通る度に、「福岡県にあるのになんで近畿大学っていうのだろう？」

どんな大学なんだろう？」と不思議に思っていた記憶があります。そして時が経ち、教員としてその大学の門をくぐる事になるうとは・・・。なにか運命的なものを感じています。

私の専門は、細胞生物学、分子生物学です。これまで実験動物や動物細胞を用いて、がんや老化のメカニズムを遺伝子レベルで解明する研究を行ってきました。新しく立ち上がった細胞生物工学研究室では、今後、以下の3つのテーマを柱として研究を行っていく予定です。

一、細胞周期制御とがん

細胞周期は、増殖、分化及びアポトシスなどの各過程で綿密に制御されていることから、細胞周期制御は細胞運命を決定する分子基盤と考えられています。

真核生物細胞において、細胞周期の進行はサイクリン依存性キナーゼ (CDK) によって正に制御され、その活性を阻害するCDKインヒビター (CKI) によって負に調節されています。哺乳類で7種類あるCKIの中で、特にp27はヒトの癌において高頻度に発現抑制されていることから、その発現制御機構の解明が注目されています。私はこれまで、p27のタンパク質量と悪性腫瘍の悪性度の間に強い負の相関が認められること、p27のタンパク質レベルでの安定化に、セリン10番目

(Ser10)のリン酸化が寄与していること等を明らかにしました。この細胞周期制御において、ユビキチン依存的タンパク質分解機構もまた重要な役割を担っています。私はこれまで、ユビキチン付加酵素であるCUL4-DDB1-VprBP複合体がDNA複製を制御すること、さらにマウスの胚発生に必要であることを明らかにしました。最近、このCUL4複合体が、癌化に関与することが報告されています。今後さらに、これら細胞周期を制御する因子の発現制御機構とその破壊による発がんメカニズムの解明を行う予定です。

二、細胞老化のメカニズム

正常ヒト体細胞は分裂できる回数に限られており、培養継代を重ねると分裂寿命を迎え、やがて不可逆的に増殖を停止します。この現象を細胞老化と呼びます。最近の研究から、造血幹細胞・神経幹細胞・脾β細胞などの老化が、組織の老化に関連することが明らかとなり、細胞老化が個体の老化や寿命を決める上で重要なプログラムであるとの認識が高まりつつあります。これまで私は、細胞老化の分子基盤として、遺伝子発現抑制に関与するポリコムタンパク複合体が、INK4遺伝子座 (CDKインヒビター p16<sup>INK4</sup>, p15<sup>INK4</sup>及びp53安定化因子ARFをコードする領域)のエピジェネティックな転写抑制を介して、細胞老化を抑制していることを明らかにしました。またヒストンH3の4番目のリジン残基のメチル化を介して、INK4遺伝子座の転写を活性化することを明らかにしました。今後は、これら同定した細胞老化制御因子の機能を、各種組織幹細胞・腸管細胞・正常ヒト表皮角化細胞・各種癌細胞等のモデル細胞を用いて、細胞生物学的に評価していく予定です。さらに、同定した細胞老化制御因子の酵素活性を指標に、老化を抑制する物質を探索し、その成果を加齢性疾患等の治療に役立てたいと考えています。

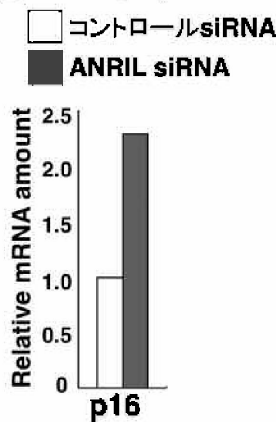
三、機能性長鎖ノンコーディングRNAの探索と解析

近年の哺乳類を対象とした大規模トランスクリプトーム解析や高解像度タイピングアレイ解析の結果、大量の長鎖ノンコーディングRNA (long noncoding RNA: lncRNA) が存在することが明らかとなってきました。lncRNAは、mRNAのようにpoly(A)やCap構造を持つが、有意なオープンリーディングフレームを持たないncRNAです(つまりタンパク質をコードしない)。全lncRNAの中では、最も数が多

い(ヒトで数千個以上)が、その機能はほとんど謎です。これまで私は、*ANRIL* (Antisense Non-coding RNA in the *INK4* Locus) 及び *lncRNA* が、*INK4* 遺伝子座の転写抑制に関与し、さらに細胞老化を抑制していることを明らかにしました。また私は、*ANRIL* の作用機序として、*ANRIL* がポリコームタンパク複合体と結合し、*INK4* 遺伝子座へのポリコームタンパクリクルートメントを促進することを明らかにしました。さらに最近、ヒトサンプルを用いた高解像度タイリングアレイ解析によって、216個の新規 *lncRNA* を同定しました。その中の一つがアポトシス(細胞死)を抑制する機能を持つことを明らかにしました (PANDA; p21 associated *lncRNA* DNA damage activated-と命名)。このように *lncRNA* の中には、重要な細胞機能に関与しているものも含まれるため、宝の山だと考えています。今後、同定した新規 *lncRNA* の中で、生理的に重要な機能を持つ *lncRNA* を探索し、その作用機序の解明を行う予定です。また将来的には、疾患に関係する新規 *lncRNA* の機能阻害あるいは発現抑制作用を有する化合物をスクリーニングし、従来とは全く異なる新たな作用メカニズムの治療薬の創出を目指したいと考えています。

細胞生物工学研究室は、今年4人の卒研究生が配属されました。まだ研究機器等は十分に揃っていませんが、彼らと共に、少しずつ前進したいと思います。そして教育研究を通して、少しでも本校及び社会の役に立てるよう日々精進したいと思います。今後とも、皆様の御指導と御鞭撻の程何卒よろしくお願い申し上げます。

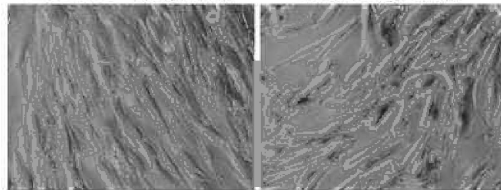
### (Q-RT-PCR)



### 老化マーカー( $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性)測定

コントロール siRNA

*ANRIL* siRNA



ヒト細胞内で *ANRIL* を消失させると、細胞老化が誘導される。