

# 分子生物学

## 1 構 成 員

	平成 27 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	0 人	
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	1 人	
大学院学生（うち他講座から）	4 人	(4 人)
研究生	0 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	4 人	
合計	13 人	

## 2 教員の異動状況

- 北川 雅敏（教授）（H12.10.1～現職）  
丹伊田 浩行（准教授）（H22.7.1～現職）  
北川 恭子（助教）（H13.3.1～19.3.31 助手；H19.4.1～現職）  
大畑 樹也（助教）（H24.9.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 26 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	9.34	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	2.94	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Harada M, Kotake Y, Ohhata T, Kitagawa K, Niida H, Matsuura S, Funai K, Sugimura H, Suda T, Kitagawa M: YB-1 promotes transcription of cyclin D1 in human non-small-cell lung cancers. Genes Cells. 19, 504-516, 2014 【分子生物学】 [2.855]

2. Kitagawa K, Shibata K, Matsumoto A, Matsumoto M, Ohhata T, Nakayama KI, Niida H, Kitagawa M: Fbw7 targets GATA3 through cyclin-dependent kinase 2-dependent proteolysis and contributes to regulation of T-cell development. Mol Cell Biol. 34, 2732-2744, 2014 【分子生物学】 [5.036]  
インパクトファクターの小計 [7.891]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Kotake Y, Naemura M, Kitagawa K, Niida H, Tsunoda T, Shirasawa S, Kitagawa M. Oncogenic Ras influences the expression of multiple lncRNAs. Cytotechnology 2014 Dec 14. [Epub ahead of print] 【分子生物学】 [1.449]

インパクトファクターの小計 [1.449]

(3) 総 説

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Fukasawa H, Furuya R, Yasuda H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A, Kitagawa M: Anti-cancer agent-induced nephrotoxicity. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 14, 921-927, 2014. 【内科学】 [2.939]

インパクトファクターの小計 [2.939]

4 特許等の出願状況

	平成 26 年度
特許取得数 (出願中含む)	0 件

5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

	平成 26 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	6 件	(1,618 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1 件	(630 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件	(0 万円)
(4) 財団助成金	1 件	(500 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0 件	(0 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 北川雅敏 (代表者) 挑戦的萌芽研究 H26-H27年度「癌幹細胞の形成、維持に機能する長鎖ノンコーディングRNAの同定」H26年度 160万円 (新規)

2. 北川雅敏 (代表者) 松本雅記 基盤研究(B) H25-H27 年度「DNA 障害応答とシグナル伝達をクロストークする新規分子機構の解明」H26 年度 440 万円 (継続)
3. 北川雅敏 (代表者) 新学術領域研究 H25-H26 年度「腎臓および肺の線維化を左右するユビキチン制御の解明」H26 年度 400 万円 (継続)
4. 丹伊田浩行 (代表者) 基盤研究 (B) H24-H26 年度「DNA 複製開始制御における新規機構の解析」H26 年度 280 万円 (継続)
5. 北川恭子 (代表者) 基盤研究(C) H24-H26 年度「E3 リガーゼ SCF-Fbw7 の新規機能の解析」H26 年度 130 万円 (継続)
6. 大畑樹也 (代表者) 若手研究 (B) H26-H27 年度「X 染色体不活性化に必要な Xist 機能付加因子及びリプログラミング因子の同定」H26 年度 208 万円 (新規)

(2) 厚生労働科学研究費

1. 北川雅敏(分担者)、厚生労働省 B型肝炎創薬実用化等研究事業「B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究」(研究代表者:東京大学医学部 感染制御学 森屋恭爾) H26 年度北川分担金 630 万円

(4) 財団助成金

1. 北川雅敏 (代表者) 上原記念生命科学財団 H 2 6 年度研究助成金 「間質性肺炎の発症・進展を左右する遺伝子の解明と応用」 500 万円

## 6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	0 件
(3) 学会座長回数	0 件	0 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	3 件
(6) 一般演題発表数	3 件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

1. Masatoshi Kitagawa, Kyoko Kitagawa : GATA3 is a novel target for an E3 ligase SCF-Fbw7 in T-cell development. The FEBS EMBO 2014 Conference, 2014, Paris. France
2. Kyoko Kitagawa, Masatoshi Kitagawa: Fbw7 targets GATA3 and contributes to regulation of T-cell development. FASEB Science Research Conferences, Ubiquitin and Cellular Regulation, 2014, Saxtons River, VT, USA
3. Hiroyuki Niida: ATM/ATR-dependent phosphorylation dissociates HBO1 from replication origin. Cold Spring Harbor Lab meeting, 2014, Cold Spring Harbor, USA

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

北川雅敏：日本生化学会 評議員、日本癌学会 評議員、日本細胞生物学会 評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

北川雅敏：7回 Mol Cell Biol（米国）、Liver Int（米国）、BBA Mol Cell Biol（米国）、Can Sci（日本）3回、JB（日本）、

## 9 共同研究の実施状況

	平成 26 年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	5件
(3) 学内共同研究	2件

(1) 国際共同研究

Anton Wutz（ケンブリッジ大学/英国、ETH/スイス）: X染色体不活性機構の解析

(2) 国内共同研究

中山敬一、松本雅記（九大）: KOマウスを用いた疾患発症機構の解析

増殖因子シグナリングの制御機構の解析

複製ライセンス機構の解析

塩谷文章（広大）: 複製ライセンス機構の解析

西谷秀男（兵庫県立大）: 複製ライセンス機構の解析

荻朋男（長崎大学）: ヌクレオチド除去修復機構の解析

森脇真一（大阪医科大学）: ヌクレオチド除去修復機構の解析

(3) 学内共同研究

須田隆文（2内）細胞癌化、間質性肺炎発症メカニズムの研究

鈴木哲朗、伊藤昌彦（感染症）HBVの複製に関するノンコーディングRNAの解析

## 10 産学共同研究

	平成 26 年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 転写因子 YB-1 による *Cyclin D1* の発現制御機構の研究

YB-1 は Y ボックスという配列に結合する転写因子で、*Cyclin A*、*Cyclin B*、*CDC6* 等の細胞周期

関連遺伝子の正に転写制御を行うことが報告されている。我々は昨年度 CDK4/6 の阻害タンパク質 *p16Ink4* の発現が YB-1 によって抑制されることを見いだした (Kotake et al. Genes Cells 2013)。

今年度我々は、YB-1 が *Cyclin D1* 遺伝子の転写を促進することを見いだした。YB-1 のノックダウンで *Cyclin D1* mRNA およびタンパク質量が低下した。さらに ChIP アッセイにより、*Cyclin D1* 遺伝子上流の Y ボックス領域近傍に YB-1 が結合することが判明した。また、免疫染色を用いた非小細胞肺癌検体の解析により、正常部よりがん部で YB-1 の発現が強く、また *Cyclin D1* タンパク質の発現と相関していることを見いだした (Harada et al. Genes Cells 2014)。

これらの結果により、YB-1 は *Cyclin D1* を正に、*p16Ink4* を負に制御することにより *Cyclin D1*-CDK4/6 活性を効率的に亢進させ癌細胞の増殖に寄与していることが判明した。

(原田雅教 (2内)、神武洋二郎 (近畿大)、北川雅敏)

## 2. SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼの新規標的の探索

SCF-Fbw7 ユビキチンリガーゼは白血病や乳がん細胞等で変異している癌抑制遺伝子として注目されている。c-Myc, c-Jun, c-fos, Notch, cyclin E などの増殖関連因子を分解の標的としている事が報告されているが、SCF-Fbw7 の機能の全容はまだ明らかとはいえない。これまでの研究で我々は血球系細胞の増殖・分化に重要な転写因子の一つである c-Myb が新たな SCF-Fbw7 の標的である事を報告した。さらに最近、SCF-Fbw7 の新規標的として血液系転写因子 GATA3 を見出した。さらに、*Cyclin A*-CDK2 による GATA3 の Thr156 のリン酸化が Fbw7 との結合の引き金となり、GATA3 の Fbw7 依存的分解を引き起こすことを見いだした。Fbw7 ノックアウトマウスの解析により、この Fbw7 依存的な GATA3 の分解機構は T 細胞の分化に関与していることが明らかになった (Kitagawa et al. Mol Cell Biol 2014)。

(北川恭子、中嶋友美 (口外)、北川雅敏)

## 3. DNA 複製の新規制御機構の解析

真確生物の DNA 複製制御機構は生命現象の基盤メカニズムであり、その解明は極めて重要である。我々は DNA 障害時における DNA 複製制御に関し、新たな機構が存在するという予備的データを得ており、現在その解析を行なっている。我々が発見した新規複製ライセンス制御機構は紫外線による DNA 損傷時に DNA ダメージチェックポイントによりライセンス因子をリン酸化することで複製起点からの遊離を促し、新たな pre-RC 形成を抑制するものである。

(丹伊田浩行、松沼亮一 (1外)、北川雅敏)

## 4. X 染色体不活性化機構の解析

X 染色体不活性化は X 連鎖遺伝子量を性差間で補償するために、雌の二本ある X 染色体のうち一本が不活性化する現象であり、エピジェネティクス研究の重要なモデルの一つである。X 染色体不活性化は非コード RNA である *Xist* によって開始される。*Xist* を負に制御する *Tsix* RNA の機能を、転写因子の ChIP アッセイなどを用いて解析し、新たな知見を得た (投稿準備中)。さらに、*Tsix* の発現誘導可能なエピプラスト幹細胞を樹立した。現在その細胞を用いて *Tsix* の分子機構の解析を行っている。また、今後 X 染色体不活性化機構に関与する分子の機能的単離、X 染色体不

活性化と発癌との関わり等、重要な研究テーマを遂行するための幹細胞の樹立、実験マウスの導入、繁殖、系統維持及び新たな系統の作製を引き続き行っている。

(大畑樹也、北川雅敏)

#### 5. HBV 複製に関与するノンコーディング RNA の探索

HBV の再活性化や HBV が原因となる肝がんの発生機構は不明の点が多い。そこで我々は HBV 複製に関与するノンコーディング RNA の探索を本学感染症学講座と共同で行っている。その結果、HBV 複製が作動することに伴って発現が変動する長鎖ノンコーディング RNA(lncRNA)を見いだした。現在、この lncRNA の機能と発現誘導機構を解析中である。

(大畑樹也、酒井聡、鈴木哲朗 (感染症)、伊藤昌彦 (感染症)、北川雅敏)

#### 6. ヌクレオチド除去修復機構に必要とされる分子の同定と機能解析

ヌクレオチド除去修復には転写と共役したヌクレオチド除去修復(TC-NER)とゲノム全体を修復するヌクレオチド除去修復(GG-NER)が存在するが、我々はこのうち GG-NER の損傷認識過程において機能する新たな分子を同定した。この分子はシクロブタン型ピリミジンダイマーの除去・修復において、効率的に損傷修復を行うために機能していることが判明した。

(丹伊田浩行、松沼亮一 (1 外)、北川雅敏)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

癌抑制ユビキチンリガーゼ SCF-Fbw7 の新規標的として GATA3 を見だし、その分解機構を明らかにした。さらにこの Fbw7-GATA3 経路が T 細胞の正常分化に重要であることを見いだした (Kitagawa et al. *Mol Cell Biol* 2014)。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

我々は長年にわたりユビキチンシステムの研究を継続してきた。今回我々は、血液系転写因子 GATA3 がユビキチンリガーゼ SCF-Fbw7 によって分解制御を受けおり、それが T 細胞分化に重要であることを見いだした (Kitagawa et al. *Mol Cell Biol* 2014)。興味深いことにほとんどの Fbw7 の基質は GSK3 によるリン酸化が引き金となるが、GATA3 は CDK2 によるリン酸化が引き金となる。このことは GATA3 は細胞周期依存的に分解されることを意味し興味深い。これらの研究成果は、ユビキチンシステムの生理機構および分解制御機構の全容解明に一石を投じるものと考えている。

### 15 新聞、雑誌等による報道