

第 13 回原研研究集会
共催：NRGIC 重点セミナー
共催：大学院セミナー

2014 年 1 月 22 日 (水)
良順会館 1F 専齋ホール

講演 1

17:00-17:30 (質疑応答も含む)

座長：荻朋男

Tom Etheridge, Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, UK

高分解能顕微鏡技術による DNA 複製・修復因子の DNA 結合能の直接的観察

Seeing is believing: Using super-resolution microscopy to uncover the DNA binding characteristics of replication and repair proteins

Super-resolution microscopy techniques have opened the doors to potential new discoveries by breaking the diffraction limit of light and allowing researchers to visualise biological processes in greater detail. However, the feasibility of applying these technologies to various fields of research has yet to be proven. Our group have been focussing on applying the single-molecule microscopy technique, Photoactivated Localisation Microscopy (PALM), to investigate DNA metabolism processes such as DNA replication and repair in *Schizosaccharomyces pombe*. Recent efforts have led to the adaptation of PALM imaging in order to directly observe DNA bound proteins in live fission yeast. Using this adaptation, we show that we can visualise the DNA bound fraction of various proteins involved in DNA replication, exemplified by quantitative differences in behaviours during S-phase and G2. We believe that this will be a useful tool for directly observing DNA binding behaviours of molecules in single cells, at super-resolution level.

講演 2

17:30-18:00 (質疑応答も含む)

座長：光武範吏

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子硬組織生物学 教授 伊藤公成 先生

転写因子 RUNX3 の「がん遺伝子」「がん抑制遺伝子」としての機能

Oncogenic and anti-oncogenic functions of RUNX3 transcription factor

RUNX ファミリー遺伝子は、進化的に保存された特徴的な DNA 結合ドメイン；Runt ドメインを有する転写因子ファミリーで、哺乳類の RUNX ファミリー遺伝子には、RUNX1, RUNX2, RUNX3 の 3 種が存在する。そのひとつ RUNX3 は、演者らが胃がんにおいてはじめて「がん抑制遺伝子」として機能することを報告して以来、大腸がん、肺がん、乳がん等のいわゆる“メジャー”ながんをはじめとして、ほとんどすべてのヒトがんにおいて「がん抑制遺伝子」として機能することが報告されてきた。

一方でおもしろいことに、皮膚がん、リンパ腫、骨髄腫等においては、その発現が有意に亢進していることが報告され、RUNX3 の「がん遺伝子」としての機能も注目され始めている。演者も骨肉腫細胞において、間葉系幹細胞や正常骨芽細胞に比べて、顕著に RUNX3 の発現が亢進していることを観察した。現在、遺伝子変換マウスモデルを用いて、より詳細に骨肉腫発症における RUNX3 遺伝子の「がん遺伝子」として機能について検討している。

RUNX3 がどうしてこのような 2 つのまったく異なる「顔」を持つのか。その分子基盤は何か。最近の実験的知見を紹介しながら考察する。

特別講演

18:00-19:00 (質疑応答を含む)

座長：光武範吏

東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子遺伝分野 教授 三木義男 先生

家族性乳がん研究が拓いた乳がんの新たな分子腫瘍学

A new era of molecular oncology: opened up by studies of familial breast cancer

2012年以降、TCGAを中心としたがんゲノム解析に関する超大型の研究成果が報告されたことはご存じのとおりである。乳がんについては統合ゲノム解析が詳細に報告され、家族性乳がん診療についても次世代シーケンシング技術や全ゲノム相関解析などの結果、新たな局面を迎えている。原因遺伝子 BRCA1・BRCA2 は「ゲノムの管理人 (caretaker)」としてゲノム安定性維持に機能し、その破綻が乳がん発生に繋がる。我々を含め多くの研究者が、その「ゲノム安定性維持の破綻」を標的に「合成致死性 (Synthetic lethal)」に基づく新たな治療法開発を進め、現在、一般乳がんへの展開の可能性も示している。また、発症リスクについては、(1) BRCA1、BRCA2 などの高感受性遺伝子 (high susceptibility gene)、(2) PALB2、ATM などの中等度発症リスクを伴う中感受性遺伝子、(3) 一塩基多型を利用した全ゲノム相関解析により同定された低感受性遺伝子の関与が明らかになり、この組合せがリスクを決定する。従って「家族性乳がんは単一遺伝子疾患」という概念は最早時代遅れである。現在、家族性乳がんの中で、BRCA1・2 遺伝子変異陽性は約 25%、新たに特定された感受性遺伝子に変異が検出されるもの約 20%、残りは未だ原因不明と推定されており、我々を含め複数のグループが次世代シーケンシング技術により家族性乳がんの原因遺伝子探索を進めている。一般乳がんの統合ゲノム解析により明らかにされた背景を考慮すると、BRCA1・2 変異陰性の家族性乳がんは中・低度感受性遺伝子によるものが大部分で原因遺伝子は多種類におよび、従って正確な原因の追究には家系毎の解析情報の集積、分離解析が重要と思われる。このような家族性乳がんの次世代ゲノム解析により得られた新たな乳がんの分子腫瘍学を報告する。