

突然変異蓄積を標的とした治療法開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ishigaki, Yasuhito メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060562

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



突然変異蓄積を標的とした治療法開発		Research Project
Project/Area Number	14030031	All▼
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas	
Allocation Type	Single-year Grants	
Review Section	Biological Sciences	
Research Institution	Kanazawa University	
Principal Investigator	石垣 靖人 金沢大学, 自然科学研究科, 助手 (20232275)	
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	松永 司 金沢大学, 薬学部, 教授 (60192340) 若杉 光生 金沢大学, 薬学部, 助手 (80345595)	
Project Period (FY)	2002	Completed (Fiscal Year 2002)
Project Status		
Budget Amount *help	¥3,600,000 (Direct Cost: ¥3,600,000) Fiscal Year 2002: ¥3,600,000 (Direct Cost: ¥3,600,000)	
Keywords	NMD / mRNA分解 / ナンセンス変異 / キャップ結合蛋白質	
Research Abstract	がん細胞の特徴は、遺伝子に突然変異が蓄積していること、そして遺伝的に不安定な形質を獲得しているために常にヘテロな集団を生み出していける点にある。このため特定の遺伝子変異や経路(質)を標的とした治療方法に加えて、不特定の遺伝子変異の蓄積(量)を標的とした治療方法の併用が有効であると着想した。その分子標的の候補となる機構がナンセンス変異依存mRNA分解(Nonsense-mediated mRNA decay, NMDと省略)である。NMDは正常遺伝子の発現には影響を与えずに、ナンセンス変異を持つDNAから転写されたmRNAを選択的に分解してノックアウトする機構である。がん細胞においてもNMDはDNA中に蓄積した突然変異の発現をmRNAレベルで抑制して無毒化している。NMDの抑制は、がん細胞に蓄積した不特定多数の突然変異の発現を促し、発現した変異型蛋白質が正常な機能を阻害することにより、がん細胞の増殖抑制あるいは死滅を引き起こすことが期待される。以上の着想から、NMDの機構、とりわけ細胞内でNMDの標的となるmRNA-蛋白質複合体を同定を行い、NMDがCap Binding Complex(CBC)の結合したmRNA上で起きることを確認した。また、ヒト遺伝疾患遺伝子をモデルとして、翻訳反応の阻害剤であるシクロヘキシミド、リン酸化反応の阻害剤であるワルトマニンを利用してNMDの阻害が起きること、2本鎖RNAのトランスフェクションによるRNAiがNMDに特異的に必要とされるUpf1とUpf2のmRNA量を低下させうることを明らかにした。また、NMD再構築系確立を目指して、各種ヒト細胞にFLAG付加CBCを安定に発現させて免疫沈降できる系の確立を行った。今後は、これらの細胞系におけるNMD反応の性格付けと試験管内での効率の良い翻訳系の確立が必要である。	

Report (1 results)

2002 Annual Research Report

Research Products (6 results)

		AllOther
		AllPublications
[Publications]	石垣靖人: "NMDの役割とその機構"蛋白質 核酸 酵素. 48・4. 382-389 (2003)	▼
[Publications]	石垣靖人: "NMDと翻訳"RNA Network Newsletter. 1・1. 24-26 (2002)	▼
[Publications]	Fabrice Legeune et al.: "The exon-exon Junction complex is detected on CBP80-bound but not eIF4E-bound mRNA in mammalian cells : Dynamics of mRNP remodeling"EMBO Journal. 21・13. 3536-3545 (2002)	▼
[Publications]	Atsushi Tanaka et al.: "An ultraviolet-B-resistant mutant with enhanced DNA repair in Arabidopsis"Plant Physiology. 129・1. 64-71 (2002)	▼
[Publications]	Shigeru Kohtani et al.: "Photocatalytic degradation of 4-n-Nonylphenol under irradiation from solar simulator: Comparison between BiVO_4 and TiO_2 photocatalysts"Chemistry Letters. 7. 660-661 (2002)	▼
[Publications]	Dong Tao Fu et al.: "cDNA cloning of the chicken DDB1 gene encoding the p127 subunit of damaged DNA-binding protein"Genes & Genetic Systems. (in press).	▼