

課題番号	LS131
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

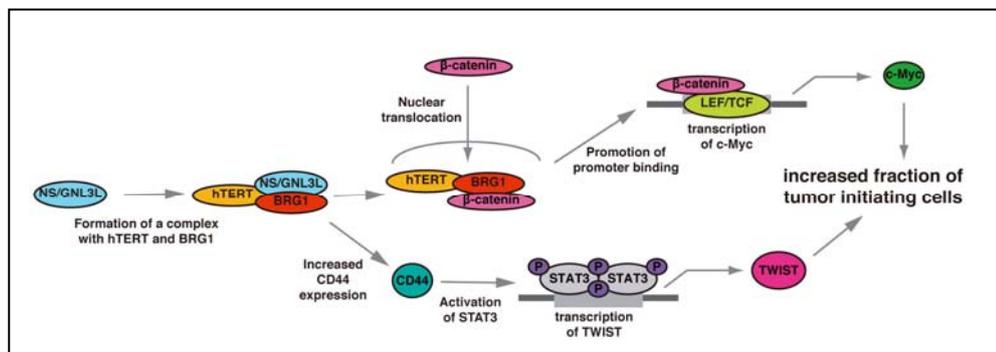
研究課題名	ヒト RDRC/RITS 複合体の同定とその機能解析
研究機関・ 部局・職名	独立行政法人国立がん研究センター・がん幹細胞研究分野・分野長
氏名	増富 健吉

1. 当該年度の研究目的

遺伝子はスイッチを ON にすることと同じように OFF にする、あるいは OFF 状態を維持することが極めて重要な意味を持つ。ヘテロクロマチン構造は正常な遺伝子発現を OFF 状態に維持する際に必須な構造である。本年度は、染色体ヘテロクロマチン構造維持に関わるヒト RDRC/RITS 複合体の構成因子としての hTERT-BrG1-NS/GNL3L の機能解析とこれらの複合体が制御する領域の同定を試みる。

2. 研究の実施状況

hTERT-BrG1-NS/GNL3L の機能解析に関しては、昨年度(平成 22 年度)これらの因子群が物理的相互作用をすることを示した。本年度は、昨年度のデータに加え、この因子群の機能解析を行い、がん幹細胞の維持に必須であることを報告した(PNAS Okamoto et al., 2011)。テロメラーズの触媒サブユニットである hTERT が GTP 結合タンパク質である NS/GNL3L およびクロマチンリモデリング複合体構成因子である BRG1 とともに複合体を形成し、がん幹細胞形質の維持に深く関与することを発見した。具体的には、hTERT-BrG1-NS/GNL3L 複合体は造腫瘍能の著しい亢進、放射線療法抵抗性、および高い転移能を有する細胞であることを見出した。さらに、*c-MYC*、*OCT3/4* および *KLF4* の発現上昇にも関与することを見出した。これらの現象は Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達経路の活性化、EMT 関連因子である TWIST の発現を



制御するリン酸化 STAT3 によるものであることを報告した(左図、PNAS Okamoto et al., 2011)。

さらに、hTERT-BrG1-NS 複合体がセントロメア領域やレトロトランスポゾン領域の発現の抑制に関与することを見出した。(これらに関しては現在、論文投稿準備中。)

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 8 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nakajima TE, Yoshida H, Okamoto N, Nagashima K, Taniguchi H, Yamada Y, Shimoda T, <u>Masutomi K</u> Nucleostemin and TWIST as predictive markers for recurrence after neoadjuvant chemotherapy for esophageal carcinoma <i>Cancer Science</i> 2012; 103: 233-238</li> <li>2. Hirai Y, <u>Masutomi K</u>, Ishikawa F Kinetics of DNA replication and telomerase reaction at a single-seeded telomere in human cells <i>Genes Cells</i> 2012; 17: 186-204</li> <li>3. Rosenbluh J, Nijhawan D, Chen Z, Wong KK, <u>Masutomi K*</u>, Hahn WC* <i>RMRP</i> is a non-coding RNA essential for early murine development <i>PLoS ONE</i> (*: co-corresponding author) 2011; 6: e26270</li> <li>4. Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, <u>Masutomi K</u>, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, Takaoka A, Tahara H Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anti-cancer drug responses of cancer stem/initiating cells <i>Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America</i> 2011; 108: 12425-12430</li> <li>5. Kawashima M, Kawakita T, Maida Y, Kamoi M, Ogawa Y, Shimmura S, <u>Masutomi K</u>, Tsubota K Comparison of telomere length and association with progenitor cell markers in lacrimal gland between Sjögren and non-Sjögren syndrome dry eye patients <i>Molecular Vision</i> 2011; 17: 1397-1404</li> <li>6. Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Kasim V, Maida Y, Possemato R, Shibata T, Ligon KL, Fukami K, Hahn WC, <u>Masutomi K</u> Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by nucleostemin <i>Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America</i> 2011; 108: 20388-20393</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 岡本奈緒子、<u>増富健吉</u> テロメラーゼを標的としたがん幹細胞標的治療の可能性 ～Telomerase and Cancer stem cell～ 実験医学 増刊 29(20):3391-3396,2011</li> <li>2. <u>増富健吉</u> テロメラーゼとがん幹細胞</li> </ol>
-----------------------	---

様式19 別紙1

	<p>ANTI-AGING MEDICINE 7(3):400-404,2011</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 6 件</p>	<p>専門家向け 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hirai Y, Wakai M, <u>Masutomi K</u>, Ishikawa F              “The sequence of events at a single human telomere in S phase”              Cold Sprig Harbor Laboratory Meeting “Telomere and Telomerase”              Cold Sprig Harbor, NY              May 3-7, 2011 (口頭発表)</li>   <li>2. <u>Masutomi K</u>              “Identification of the RNA dependent RNA polymerase and mechanism of chromatin maintenance”              62. Mosbacher Kolloquium—Mechanisms of RNA—mediated regulation              Mosbach, Frankfurt              Apr 4-7, 2011 (招待講演)</li>   <li>3. <u>増富健吉</u>              テロメースとがん幹細胞              金沢大学重点戦略経費 政策課題対応型研究推進セミナー              金沢大学がん進展制御研究所              2012年1月12日(招待講演)</li>   <li>4. Ohka S, Okamoto N, Kinoshita K, Yasukawa M, <u>Masutomi K</u>              Tumor initiating cell maintenance and heterochromatin establishment during mitotic phase              第34回日本分子生物学会年会              パシフィコ横浜              2011年12月13日～16日(口頭発表)</li>   <li>5. 岡本奈緒子、安川麻美、Christine Nguyen、深見希代子、William C.Hahn、<u>増富健吉</u>              hTERT、BRG1、NS 複合体による tumor initiating cell の誘導              第70回日本癌学会総会              名古屋国際会議場              2011年10月3日～5日(口頭発表)</li>   <li>6. <u>増富健吉</u>              テロメースによるエピジェネティクス制御と細胞老化制御の可能性              第11回日本抗加齢医学会総会              国立京都国際会館              2011年5月27日～29日(招待講演)</li> </ol>

様式19 別紙1

	一般向け 計0件
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	<a href="http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/p10cell/p10cell.html">http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/p10cell/p10cell.html</a>
国民との科 学・技術対話 の実施状況	2011年12月16日、東京都立両国高校1年生(約200名)を対象とした出張講義を行った 標題「がん研究って？」 <a href="http://www.ncc.go.jp/jp/about/rinri/suishin/suishin_01.html">http://www.ncc.go.jp/jp/about/rinri/suishin/suishin_01.html</a>
新聞・一般雑 誌等掲載 計1件	科学新聞、2011年7月22日 「ガン幹細胞の機能維持に関わる遺伝子群を同定 人工ガン幹細胞モデル作成」
その他	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	127,000,000	62,000,000	0	65,000,000	0
間接経費	38,100,000	18,600,000	0	19,500,000	0
合計	165,100,000	80,600,000	0	84,500,000	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	61,505,720	0	0	61,505,720	17,034,375	44,471,345	
間接経費	18,600,000	0	0	18,600,000	18,600,000	0	
合計	80,105,720	0	0	80,105,720	35,634,375	44,471,345	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	6,075,663	
旅費	92,770	研究打合せ旅費、成果発表(日本癌学会)旅費
謝金・人件費等	7,838,873	博士研究員人件費、特任研究補助員人件費
その他	3,027,069	通信費、動物管理区域保清料等
直接経費計	17,034,375	
間接経費計	18,600,000	
合計	35,634,375	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
なし				0		
				0		
				0		