

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 25 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

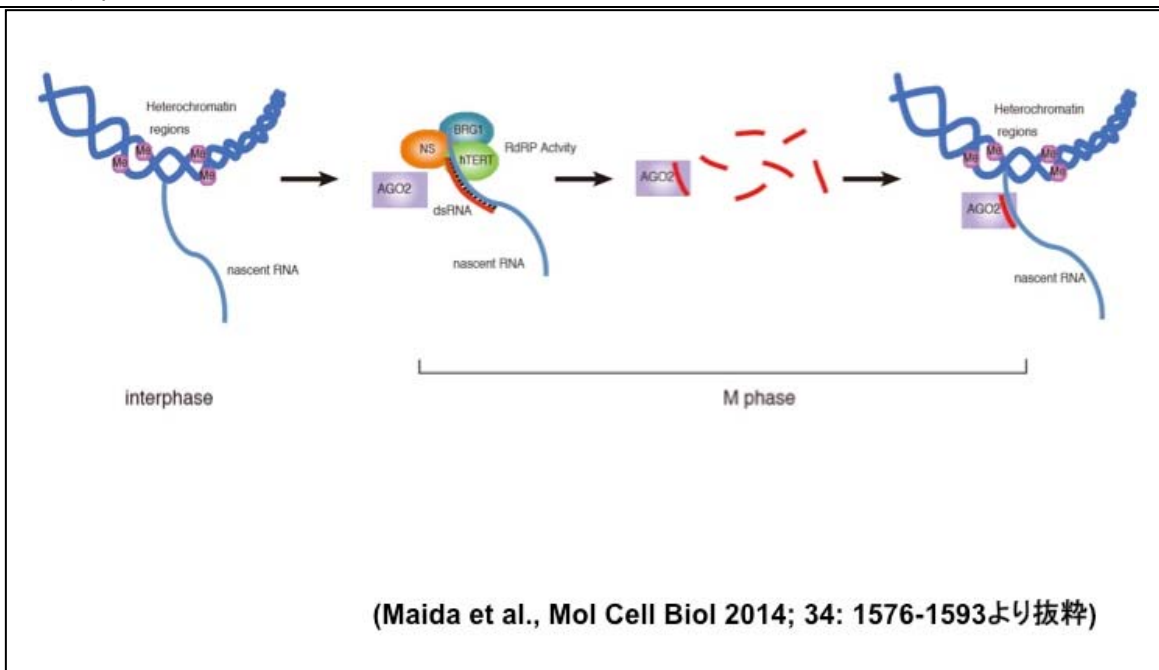
研究課題名	ヒト RDRC/RITS 複合体の同定とその機能解析
研究機関・ 部局・職名	独立行政法人国立がん研究センター・がん幹細胞研究分野・分野長
氏名	増富 健吉

1. 当該年度の研究目的

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。これまでに、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 が有力な候補であることを見出してきた。当該年度は、(1) hTERT-Brg1-NS/GNL3L (以下 TBN 複合体) がヒト RDRC/RITS 複合体として、ヘテロクロマチン構造をとることが知られているセントロメア領域やトランスポゾン領域の発現抑制にかかわること (2) TBN 複合体が M 期特異的に合成され RNA dependent RNA polymerase (RdRP) 活性を保証していること (3) RdRP 活性阻害剤や活性促進剤の同定のための探索などを specific aim として研究を推進した。

2. 研究の実施状況

昨年度までに生化学的な解析によりヒト RDRC/RITS 複合体の構成因子としての TBN 複合体の可能性を引き続き検証した。本年度は、TBN 複合体が M 期特異的に染色体セントロメア領域や分裂期紡錘系に共局在することを見出し、これらを手がかりとして TBN 複合体の M 期特異的な機能解析を行った。これまでに確立した RdRP 活性試験管内再合成系を用いて検証したところ 1. M 期特異的に合成される TBN 複合体が RdRP 活性を保証していること、2. M 期特異的に誘導される RdRP 活性を介して、セントロメア領域やレトロトランスポゾン領域のヘテロクロマチン構造維持に関わりその領域からの遺伝子発現抑制に関わること、3. RdRP 活性を介したヘテロクロマチン構造維持に Ago タンパク質や小さな RNA が介在する可能性が高いことを見出し (図) これまでの部分を論文公表した (Maida et al., *Mol Cell Biol* 2014; 34: 1576-1593)。また、RdRP 活性阻害剤や活性促進剤の同定に関しては、これまで、約 450 種類の天然化合物 (製薬企業より分与)、抗がん物質などのライブラリーを探索し、2 種類の RdRP 特異的阻害剤を同定している。



3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> Maida Y, Yasukawa M, Okamoto N, Ohka S, Kinoshita K, Totoki Y, Ito TK, Minamino T, Nakamura H, Yamaguchi S, Shibata T, <u>Masutomi K</u> Involvement of TERT in heterochromatin maintenance <i>Mol Cell Biol</i> 2014; 34: 1576–1593 Maida Y, Kyo S, Lassmann T, Hayashizaki Y, <u>Masutomi K</u> Off-Target Effect of Endogenous siRNA Derived from <i>RMRP</i> in Human Cells <i>Int J Mol Sci</i> 2013; 14: 9305–9318 <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 毎田佳子、<u>増富健吉</u> 拡大するテロメラーゼのバイオロジー 実験医学 31(9):1421–1427,2013 <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 8 件</p>	<p>専門家向け 計 7 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>増富健吉</u> テロメラーゼ新規機能とがん幹細胞 株式会社 医学生物学研究所セミナー 株式会社 医学生物学研究所伊那研究所 2014年2月25日

2. 増富健吉

Analysis of human RNA dependent RNA polymerase

JST さきがけ国際シンポジウム「哺乳類における小分子 RNA」

JST 東京本部

2014年2月21日

3. 毎田佳子、安川麻美、山口聡子、増富健吉

hTERT は細胞分裂期に RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を示す

第36回日本分子生物学会年会

神戸

2013年12月5日

4. Maida Y, Yasukawa M, Yamaguchi S, Masutomi K

hTERT produces short RNAs *de novo* via its RNA-dependent RNA polymerase activity

第72回日本癌学会総会

パシフィコ横浜

2013年10月3日～5日

5. Yamaguchi S, Okamoto N, Kato T, Yoshida M, Takahashi R, Yasukawa M, Maida Y, Ochiya T, Tsuda H,

Masutomi K

Role of cancer stem cells in chemoresistance ovarian cancer

第72回日本癌学会総会

パシフィコ横浜

2013年10月3日～5日

6. Masutomi K

“Involvement of TERT-RdRP in heterochromatin maintenance”

The 18th Annual Meeting of the RNA Society

Davos, Switzerland

Jun 11-16, 2013

7. Okamoto N, Yasukawa M, Maida Y, Masutomi K

“Involvement of TERT-RdRP in heterochromatin maintenance”

Cold Spring Harbor Laboratory Meeting “Telomeres and Telomerase”

Cold Spring Harbor, NY

Apr 30- May 4, 2013

一般向け 計1件

1. 増富健吉

様式19 別紙1

	<p>がん幹細胞研究の新展開</p> <p>パークレイズ証券株式会社</p> <p>大手町ファーストスクエアウエストタワー</p> <p>2014年1月10日</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/p10cell/index.html</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>2013年10月28日、都立戸山高等学校1～3年生を対象とした出張講義を行った。参加者は生徒12名とその保護者。</p> <p>標題「がん研究のはなし」</p> <p>http://www.ncc.go.jp/jp/about/rinri/suishin/suishin_04.html</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載</p> <p>計1件</p>	<p>1. 教育応援 vol.20 2013年12月、22ページ</p> <p>「がん」で生命科学の最前線を学ぶ</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25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	75,200,000	51,800,000	0	
間接経費	38,100,000	22,560,000	15,540,000	0	
合計	165,100,000	97,760,000	67,340,000	0	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	27,630,231	51,800,000	0	79,430,231	79,420,632	9,599	
間接経費	0	15,540,000	0	15,540,000	15,540,000	0	
合計	27,630,231	67,340,000	0	94,970,231	94,960,632	9,599	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	33,157,260	実験試薬、アイソトープ等
旅費	1,045,446	成果発表旅費(Cold Spring Harbor他)等
謝金・人件費等	15,056,371	博士研究員人件費、特任研究補助員人件費
その他	30,161,555	RNA解析委託、通信費、動物管理区域保清料
直接経費計	79,420,632	
間接経費計	15,540,000	
合計	94,960,632	

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
超低温フリー ザー	パナソニック社 MDF-C8V1-PJ	1	56,100	56,100	H25.11.20	独)国立がん研 究センター
正立顕微鏡	オリンパス社 BX- 53F	1	2,572,500	2,572,500	H25.12.16	独)国立がん研 究センター
8チャンネルストリッ プウォッシャー	BioTek社 ELX508V	1	793,800	793,800	H26.1.27	独)国立がん研 究センター