

ゲノム制御システム生物学 Radiation Genome Systems Biology

達家 雅明 (教授) Masaaki TATSUKA (Professor)
0824-74-1756 tatsuka@pu-hiroshima.ac.jp

Our studies aim to answer the following questions: How do cancer cells, which were exposed to radiations or other stresses, evade apoptosis, acquire genetic instabilities and provide an epigenetic landscape permissive for cell survival in vivo? To address these challenges, we are focusing on the following critical signaling proteins involved in mitotic events, which would become potential targets for the development of new therapeutic agents for cancer.

研究概要

生物におけるゲノム恒常性維持機構の本質を紐解き、延いては生命の連続性の根本に迫ることは、我々の最大の関心事です。動物個体内では、ゲノム制御の非統制と個々の細胞における生存のための根本的な希求（生体内細胞生き残り戦略）の結果による一病態として「がん（悪性新生物）」が発症する。また、世代を越える視点では、その結果は病態としてではなく、進化における形態や形質の変貌した子孫の出現となるのかも知れない。

我々のアプローチは3つの「sis」、すなわち、「mitosis」「apoptosis」「metastasis」に基軸を置き、下記の課題に挑む。

1) がん細胞は、その進展（浸潤性増殖と転移の成立）において何が起きているのか？

2) 放射線（酸化ストレス）やその他のストレス、例えば、ハイポキシア（低酸素）や抗がん剤や温熱などによって起こる細胞応答の結果導かれるようなエピジェネティックな変化（がん細胞の生体内での生き残り戦略）を許すような細胞内のシグナル分子、あるいはメモリー分子の実体とはなにか？

3) 染色体パッセンジャー複合体（CPC）とその関連分子群

がどのようにがん進展にかかわっているのか？

研究課題

・CPC 構成分子群 (AIM-1/Aurora-B、Borealin、Survivin、INCENP) とその関連分子 (PARP6、RNA メチル化酵素 SAKI/NSUN2、Hippo がん抑制シグナル分子群) を標的とした新規分子標的治療方策のためのシーズの発見や開発に資する研究。

・RhoGDIbeta (RhoGTPases を制御するスイッチ分子。転移関連分子としても知られ、3 型カスパーゼの基質としてアポトーシス応答に機能し、セントロソーム制御にも深くかかわっている) の生理的役割の解明。

最近の主要論文

- 1) M. Fujiwara, et. al., Radiation-induced RhoGDI β cleavage leads to perturbation of cell polarity: a possible link to cancer spreading, *J. Cell. Physiol.*, in press (2016).
- 2) G. Qi, et. al., PARP6 acts as a tumor suppressor via downregulating Survivin expression in colorectal cancer, *Oncotarget*, in press (2016).
- 3) T. Ota, et. al., Positive regulation of Rho GTPase activity by RhoGDIs as a result of their direct interaction with GAPs, *BMC Syst. Biol.*, 9, 3 (2015).
- 4) M. Okamoto, et. al., tRNA modifying enzymes, NSUN2 and METTL1, determine sensitivity to 5-fluorouracil in HeLa cells, *PLoS Genet.*, 10, e1004639 (2014).
- 5) R. Wiedemuth, et. al., Survivin safeguards chromosome numbers and protects from aneuploidy independently from p53, *Mol. Cancer*, 13, 107 (2014).
- 6) M. Hori, et. al., The detergent-soluble cytoplasmic pool of Survivin suppresses anoikis and its expression is associated with metastatic disease of human colon cancer, *PLoS One*, 8, e55710 (2013).
- 7) Y-S. Jiang et al., Centrosomal localization of RhoGDI β and its relevance to mitotic processes in cancer cells, *Int. J. Oncol.*, 42, 460-468 (2013).