

平成 28 年 12 月 20 日
20, Dec, 2016

大学院学生各位
To All Graduate Students

平成 28 年度
基盤医学特論 連続講義開講通知 1/3
Information on Special Lecture (TOKURON) 2016

題目 1 : ヒト細胞におけるオーキシンドゲロン技術の利用
Applying the auxin-inducible dgeron technology to human cells

講師 : 鐘巻 将人 先生 国立遺伝学研究所 教授

Teaching Staff: Dr. Masato Kanemaki, National Institute of Genetics

日時 : 平成 29 年 1 月 19 日 (木) 15:00~16:00

Time & Date: 15:00 to 16:00, January 19th (Thu), 2017

場所 : 環境医学研究所北館セミナー室

Room: N-201 (Seminar Room), North Building, Research Institute of Environmental Medicine
(Higashiyama Campus)

言語 : 日本語 Language: Japanese

{特論の概要}

近年利用が急速に広まっているゲノム編集 CRISPR-Cas により作成したノックアウト細胞の利用は、細胞生物学分野の研究を大きく変えようとしています。しかしながら、細胞内で重要な機能を担っている増殖に欠かす事のできない必須因子はノックアウト不可能であり、何らかの方法でコンディショナル発現抑制する必要があります。私たちの研究室では、植物ホルモンオーキシンの作用機序に注目し、オーキシンが引き起こす分解経路を出芽酵母に移植することでオーキシンドゲロン (AID) 法を確立しました (Nishimura et al., Nature Methods, 2009)。標的タンパク質発現を、タンパク質レベルで制御するため、siRNA などと比較してより短時間に発現抑制が可能であり、除去後の直接的影響を観察する事ができます。AID 法は、内在性遺伝子改変を必要とするため、これまでヒト細胞での実際の利用は困難でした。私たちは CRISPR-Cas によるノックインを改良することで、ヒト内在性因子に対する AID コンディショナル変異細胞を作成する技術を開発しました (Natsume et al., Cell Reports, 2016)。この細胞では、60-90 分で標的因子を分解除去することが可能で、その発現も可逆的に制御できます。本セミナーでは AID 技術開発の歴史から、ヒト細胞への応用についてお話したいと思います。

**関係講座・部門等の連絡担当者: 環境医学研究所 発生・遺伝分野 荻 朋男(内線 3875)
(鶴舞・大幸地区からは、85-3875)**

**Contact: Tomoo Ogi, Research Institute of Environmental Medicine.
Phone: ext. 3875 (or 85-3875 from Tsurumai & Daiko campuses)**

[注意] 事前の申込みは不要です。 Notice: No registration required.

Get 2 Stamp Marks for your Attendance of these 3 Lectures

平成 28 年 12 月 8 日
Dec. 8th, 2016

大学院学生各位
To All Graduate Students

平成 28 年度
基盤医学特論 連続講義開講通知 2/3
Information on Special Lecture (TOKURON) 2016

題目：DNA 二本鎖切断修復経路を最適化するための時空間制御システム
Title: Spatiotemporal regulation of DNA double strand break repair pathway choice

講師：柴田 淳史 先生
群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット 助教（グループリーダー）
Teaching Staff: Dr. Atsushi Shibata, Tenure Track Assistant Professor
Advanced Scientific Research Leaders Development Unit
Gunma University

日時：平成 29 年 1 月 19 日（木）16:00～17:00
Time & Date : 16:00～17:00, January 19th (Tue), 2017

場所：環境医学研究所北館セミナー室
Room: N-201 (Seminar Room), North Building, Research Institute of Environmental Medicine
(Higashiyama Campus)

言語：日本語 Language: Japanese

{特論の概要}

NA 二本鎖切断 (DNA double strand break: DSB) は細胞にとって最も致死的であり、重篤なゲノム不安定化を引き起こす DNA 損傷である。細胞内に生じた DSB は non-homologous end joining (NHEJ) 又は homologous recombination (HR) のいずれかの経路によって修復される。DSB 修復経路の選択性は、細胞周期によって制御されていると考えられてきた。すなわち G1 期では NHEJ が DSB を修復し、S/G2 期では HR が DSB を修復するというモデルが提案されてきた。しかし一方で我々を含めた近年の研究により、放射線照射によって生じた DSB は、G2 期であっても NHEJ が第一選択経路として約 70% の DSB を修復し、HR は約 30% 程度の DSB 修復にのみ関与することが明らかになってきた (1)。さらに我々は、G2 期で生じた DSB に対し、細胞は第一に NHEJ を試みることを報告している (3)。現在我々は、G2 期細胞における NHEJ から HR への切り替えに着目し研究を行っている。

家族性乳がんの原因遺伝子産物である BRCA1 は HR に必要であることが明らかになっている。これまでの報告から、HR における BRCA1 の役割は、S/G2 期において DSB 部位への RIF1 の集積を妨げることで DNA end resection を促進することであると考えられてきた。一方で我々は、G2 期であっても、DSB 発生直後には RIF1 が一過性に DSB 部位に集積することを見出した。RIF1 の DSB 部位への集積は、ATM による 53BP1 のリン酸化に依存している。非常に興味深いことに、G2 期で生じた 53BP1 のリン酸化や RIF1 foci は、DSB が残存しているにも関わらず BRCA1 依存的に DSB 発生後 1-2 時間以内に消失することを見出した。我々はプロテインホスファターゼに対する siRNA ライブラリーを用いることで、53BP1 の脱リン酸化には PP4C/PP4R2 が大きく寄与することを見出した。また、BRCA1 は PP4C 依存的な 53BP1 の脱リン酸化を促進することで RIF1 を DSB 周辺から除去し、HR に必須の過程である DNA end resection を促進することを見出した。本セミナーではこれら研究成果と合わせ、G2 期細胞における DSB 修復経路決定機構を中心に、DSB 修復の統合的制御の最新の知見について紹介する。

1. Beucher A et al., EMBO J, 2009

2. Shibata A et al., EMBO J, 2011

3. Shibata A et al., Mol Cell, 2014

関係講座・部門等の連絡担当者：環境医学研究所 ゲノム動態制御分野 増田雄司(内線 3871)
(鶴舞・大幸地区からは、85-3871)

Contact: Dept. of Genome Dynamics, Research Institute of Environmental Medicine.
Phone: ext. 3871 (or 85-3871 from Tsurumai & Daiko campuses)

[注意] 事前の申込みは不要です。Notice: No registration required.

Get 2 Stamp Marks for your Attendance of these 3 Lectures

医学部学務課大学院係
Student Affairs Division, School of Medicine

平成 28 年 12 月 22 日
22, Dec, 2016

大学院学生各位
To All Graduate Students

平成 28 年度
基盤医学特論 連続講義開講通知 3/3
Information on Special Lecture (TOKURON) 2016

題目 2 : ゲノム不安定性における DNA 損傷シグナル/修復機構と蛋白質恒常性維持機構の共役

Crosstalk between DSB signaling/repair and Protein Homeostasis in genome instability

講師 : 宇井 彩子 先生 東京工科大学 准教授

Teaching Staff: Dr. Ayako Ui, Tenure Track Associate Professor, Tokyo University of Technology

日時 : 平成 29 年 1 月 19 日 (木) 17:00~18:00

Time & Date: 17:00 to 18:00, January 19th (Thu), 2017

場所: 環境医学研究所北館セミナー室

Room: N-201 (Seminar Room), North Building, Research Institute of Environmental Medicine (Higashiyama Campus)

言語: 日本語 Language: Japanese

{特論の概要}

人の DNA は紫外線や活性酸素、化学物質等により日々 DNA 損傷を受けている。DNA 損傷の中でも DNA 二本鎖切断 (DNA double strand break: DSB) は最も重篤な損傷であり、その修復機構の破綻はゲノム不安定性を引き起こし、がん化や老化を引き起こすと考えられている。

近年、我々は DNA 二本鎖切断が起きた際に、ゲノム不安定性において中心的な役割を果たす「DNA 損傷シグナルや DNA 修復機構」と、蛋白質の発現を制御する「転写」や蛋白質の分解を担う「蛋白質分解」などの「蛋白質恒常性維持機構」が、機能的に共役することにより、ゲノムの安定性を維持していることを明らかにした (Ui et al. Mol Cell, 2015)。今回は、このような DNA 損傷シグナル/修復機構と蛋白質恒常性維持機構の機能的共役がもたらす新たなゲノム安定性維持機構のメカニズムについて議論したい。

**関係講座・部門等の連絡担当者: 環境医学研究所 発生・遺伝分野 荻 朋男(内線 3875)
(鶴舞・大幸地区からは、85-3875)**

**Contact: Tomoo Ogi, Research Institute of Environmental Medicine.
Phone: ext. 3875 (or 85-3875 from Tsurumai & Daiko campuses)**

[注意] 事前の申込みは不要です。 Notice: No registration required.

Get 2 Stamp Marks for your Attendance of these 3 Lectures