

様 式 C - 7 - 1

## 平成 2 4 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 新学術領域研究（研究領域提案型） 4. 補助事業期間 平成 2 3 年度～平成 2 4 年度
5. 課題番号 

2	3	1	1	7	5	2	1
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題 COP9シグナルソームを介した脱Nedd8化によるシグナル伝達と発がんの理解

## 7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
0 0 2 7 3 8 3 9	カトウ ジュンヤ 加藤 順也	バイオサイエンス研究科	教授

## 8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

## 9. 研究実績の概要

(1) CSNノックアウトによるシグナル伝達制御の解析 CSN5 Floxマウスから単離したマウス胎児由来線維芽細胞(MEF)にタモキシフェンによる誘導性CRE組換え酵素を導入した細胞培養系を確立したので、これを用いて、CSN5の存在・非存在化でRasシグナル経路の下流で働く、MAPキナーゼ経路とPI3キナーゼ経路に留意し、Akt経路が構成的に活性化されていることを見いだした。さらに、Aktの標的について探索し、CDK2がAktによりリン酸化されて細胞質にとどまることを見いだした。

(2) CSNノックアウトによる細胞老化の誘導機構 CSN5のノックアウトにより、CDK2がAktによりリン酸化されてCDK2とサイクリンEが細胞質にとどまることを見いだした。この意義を検討するために、細胞質にとどまるサイクリンE変異体を作成し、この発現が細胞老化を引き起こす為には十分であることを見いだした。

(2) 活性化型Rasによる細胞がん化に対するCSN5/Jab1ノックアウトの影響 活性化型変異Ras遺伝子を導入したMEFを用いて、CSN5/Jab1ノックアウトが増殖を抑制し、細胞老化の誘導を経て、腫瘍形成を抑制することを見いだした。また、この際、Rasシグナル経路の下流で働く、MAPキナーゼ経路とPI3キナーゼ経路に留意し、Akt経路が構成的に活性化されていること、この活性化が細胞老化誘導に必要であることを見いだした。

## 10. キーワード

(1) COP9 シグナロソーム	(2)	(3)	(4)
(5)	(6)	(7)	(8)

## 11. 現在までの達成度

(区分)
(理由) 24年度が最終年度であるため、記入しない。

## 12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策) 24年度が最終年度であるため、記入しない。
------------------------------------

## 13.研究発表(平成24年度の研究成果)

〔雑誌論文〕計(3)件 うち査読付論文 計(3)件

著者名	論文標題【掲載確定】				
Yoshida A, Yoneda-Kato N, Kato JY.	CSN5 specifically interacts with CDK2 and controls senescence in a cytoplasmic cyclin E-mediated manner.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
Sci Rep.	有	3	2	013	1054
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1038/srep01054.					

著者名	論文標題【掲載確定】				
Kobayashi S, Yoneda-Kato N, Itahara N, Yoshida A, Kato JY.	The COP1 E3-ligase interacts with FIP200, a key regulator of mammalian autophagy.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
BMC Biochem.	有	14	2	013	1
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
なし					

著者名	論文標題【掲載確定】				
Tsujimoto I, Yoshida A, Yoneda-Kato N, Kato JY.	Depletion of CSN5 inhibits Ras-mediated tumorigenesis by inducing premature senescence in p53-null cells.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
FEBS Lett.	有	586	2	012	4326-31.
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1016/j.febslet.2012.10.042.					

〔学会発表〕計(1)件 うち招待講演 計(1)件

発表者名	発表標題【発表確定】		
Kato, J.Y.	CSN5 specifically interacts with CDK2 to control senescence		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Zomes VII国際会議(招待講演)	2012年09月20日	Munich, Germany	

〔図書〕計(0)件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	
	---		

## 14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

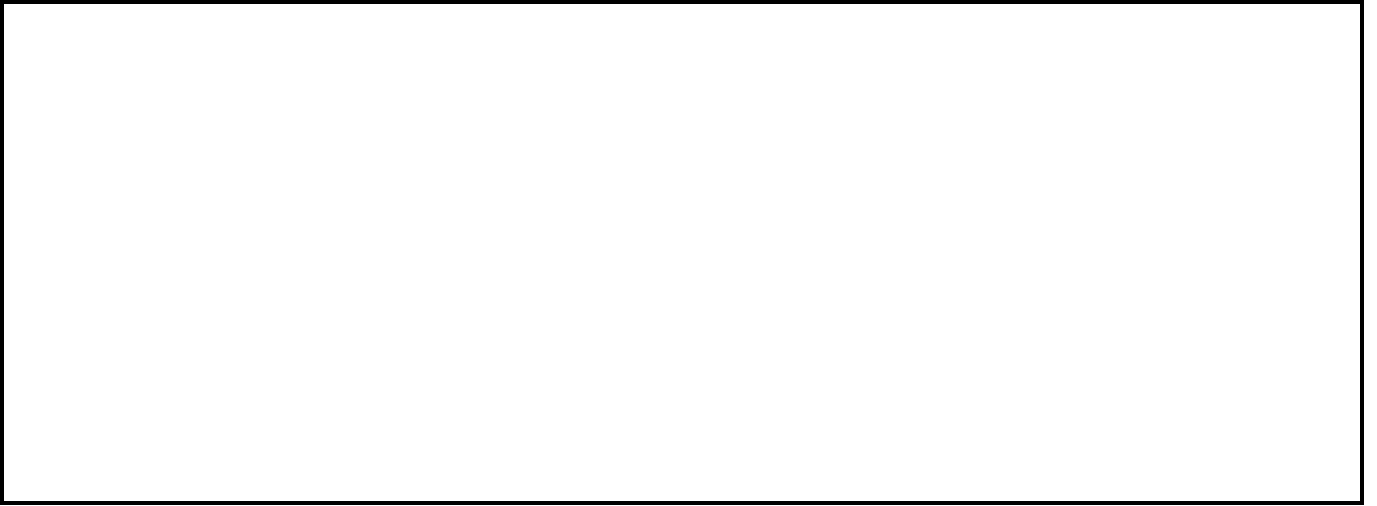
〔出願〕計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15.備考

A large, empty rectangular box with a black border, intended for writing preparation notes. It occupies the upper half of the page.