

平成 20 年 5 月 30 日

平成 19 年度活動報告書

代表者所属 氏名 千葉大学大学院医学研究院
環境影響生化学
鈴木 信夫

1. 構成メンバ

氏 名	所属
鈴木 信夫	千葉大学大学院医学研究院環境影響生化学

2. 本年度 WG 会合開催実績

なし

3. 活動目的

平成 19 年度までに得られた実験成績の論文化作業

4. 活動内容

研究により得られた結果は、大略、以下のようにまとめられ論文化した。

〔1〕重力変動ストレスに応答するヒト細胞内因子としてシャペロン分子に着目し、その分子が紫外線や X 線応答に関わるメカニズムを究明しているが、その一端を明らかにした。

①シャペロン分子 HSP27 によるヒト細胞の紫外線耐性化に関わる分子として AnnexinII を発見した（原著論文 No.1）。

②GRP78/Bip の発現を siRNA で抑制することにより、変異誘導のみならず、種々の癌細胞の死を誘導できることも実証した（原著論文 No.2）。

〔2〕シャペロン分子以外にヒト細胞の放射線応答に関わる分子を網羅的に解析しているが、放射線応答への関与が報告されていなかった分子の中に新たな放射線応答分子を発見した。

①解糖系代謝酵素である Aldolase A がヒト細胞の X 線致死耐性化に関わることを見出した（原著論文 No.3）。

〔3〕放射線や重力のストレスに応答し変異誘導や致死メカニズムに関わるシャペロン分子の機能は、ヒト細胞以外の血液中因子により調節を受けているという研究ストラテジーで実験を進めているが、そのストラテジーの実証化に成功した。

①変異誘導の抑制に関わるシャペロン分子として GRP78/Bip を見出してきたが、この分子の発現レベルを抑制するヒト体内因子にすい臓がん癌患者の血清と癌細胞が産生放出する因子が存在することを発見した（原著論文 No.4）。

④健康な人でもパラボリックフライトを経験すると、血液中に、変異誘導を抑制する因子と促進する因子が出現し、その両方のバランスの基、変異原因子による変異誘導が達成されるか否かを実証したが、後者の因子の活性が優位となるのは、10名に1名の割合であると示唆された（原著論文 No.5,6）。

〔4〕今後の研究をスムーズに進行させるために、開発した培養ヒト細胞の特質に関して詳細な解析を併行して行っているが、いくつかの新たな知見を得た。

①最近、変異原因子としても着目されてきた **cadmium** についても、その変異原作用のメカニズム解明に私共の開発してきた培養細胞 **RSa** とその放射線耐性派生株 **UVR-1** との同一系統株システムが有用であることを報告した（原著論文 No.7）。

5. 成果(原著論文)

1. Tong, X., Kita, K., Karata, K., Zhu, C., Sugaya, S., Ichimura Y., Satoh, M., Tomonaga, T., Nomura, F., Jin, Y., Suzuki, N. Annexin II, a novel HSP27-interacted protein, is involved in resistance to UVC-induced cell death in human APr-1 cells. Photochem. Photobiol. in press
2. Suzuki, T., Lu, J., Zahed, M., Kita, K. and Suzuki, N. Reduction of GRP78 expression with siRNA activates unfolded protein response leading to apoptosis in HeLa cells. Arch. Biochem. Biophys. 468, 1-14, 2007
3. J., Lu, T., Suzuki, M., Satoh, S., Chen, T., Tomonaga, F., Nomura, N., Suzuki Involvement of aldolase A in X-ray resistance of human HeLa and UVR-1 cells Biochemical and Biophysical Research Communications 36, 948-952, 2008
4. Hirano J., Kita K., Sugaya S., Ichimura Y., Yamamori H., Nakajima N., Suzuki, N. Down-regulation of Molecular Chaperone GRP78/Bip Expression Involved in Enhancement of Human RS Cell Mutability. Pancreas 2008 Jan; Vol. 36 (1), pp. e7-14
5. Chi Xiao-Jun, Takahashi S., Nomura J., Sugaya S., Ichimura Y., Zhai L., Tong X., Kita K., Suzuki N. Modulation of mutability in UV-irradiated human RSb cells by serum obtained from parabolic flight volunteers J. Int. Soc. Life Info. Sci. 25, 11-22, 2007
6. Suzuki, N., Chi, X., Takahashi, S., Nomura, J., Sugaya, S., Ichimura, Y., Zhai, L., Tong, X. and Kita, K. Life Science of Gravity-changing Stress; Modulation of UV-mutagenicity in human RSb Cells by Serum Factors from Volunteers Who Experienced Parabolic Flight. J. Intl. Soc. Life Info. Sci. 24, 2, 362-363, 2006
7. Ji Zhang-qiu, Sugaya S., Suzuki N., Discrepancy of Cadmium Susceptibility Between Human RSa Cells and Variant UVR-1 Cells. Chiba Med. J. 84,75-82, 2008