Identification of a Novel p53 Promoter Element Involved in Genotoxic Stress-Inducible p53 Gene Expression

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15347

学位授与番号	医博甲第1190号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏名	孫 先 高
学位論文題目	Identification of a Novel p53 Promoter Element Involved in Genotoxic Stress-Inducible p53 Gene Expression.
論文審査委員	主 査 教 授 原 田 文 夫 副 査 教 授 村 上 清 史 教 授 松 島 綱 治

内容の要旨及び審査の結果の要旨

P53遺伝子は、ほとんどのヒトの癌で高頻度に異常が見いだされる事で有名である。P53は細胞周期を止める強力な活性を持ち、多量に強制発現させるとほとんどの細胞の細胞周期を止める。最近の知見では、紫外線・放射線・抗癌剤等でDNAが損傷を受けた場合に、細胞周期のチェックポイントで転写因子として働いて、細胞周期を制御する種々の蛋白の合成を促進し、細胞周期の進行を阻害することにより、生じたDNAの変異が細胞周期の進行でさらに蓄積するのを防ぐと考えられている。これまで、DNA損傷性の刺激によるP53の蛋白質の増加は、P53蛋白質自身の安定性が増す事によると考えられていたが、著者らは、転写レベルでもP53遺伝子の発現が誘導されるという知見を得た。抗癌剤5-Fluorouracil (5-FU)やMitomycinC (MMC)を用いてマウス繊維芽細胞L-cellを刺激し、P53のmRNAの量をNorthern blottingで解析した結果、無刺激の場合の3-4倍になる事がわかった。Western blottingで行った蛋白レベルでの同様の解析でも、5-8倍の増加が認められた。これらの結果により、5-FUやMMCによるP53遺伝子の発現誘導が転写レベルで起こる事がわかったので、次に、5-FUやMMCによるP53遺伝子の発現誘導に関わるプロモーター領域の解析を、CATアッセイとゲルシフトアッセイにより行った。その結果、P53遺伝子の5'上流-70bpから-46bpの部分が5-FUやMMCによるP53遺伝子の発現誘導に必須であり、この領域(p53 core promoter element, CPEp53)に未知の核内蛋白質CPEp53-binding protein (CPEp53-BP)が結合することが明らかになった。P53遺伝子プロモーターには上記の結合配列に隣接してNF-kBの配列が存在するが、NF-kBのインヒビター(N-acetyl cysteine及びI κ B α)によってP53プロモーターの活性化が抑制されないことから、NF-kBはP53遺伝子の発現誘導には直接関与していないと考えられた。

以上、発癌とも密接に関連しているP53のDNA損傷ストレスによる誘導機構について、新しい知見を報告し、その機序を遺伝子レベルで明らかにする等、学位を授与するに値する論文であると判定した。