

p53遺伝子転写活性化に対するbc1-2の影響についての基礎的研究

メタデータ	言語: jpn 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/2297/15371

学位授与番号	医博甲第1215号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏名	呉 哲彦
学位論文題目	p53遺伝子転写活性化に対する <i>bcl-2</i> の影響についての基礎的研究

論文審査委員	主査	教授	渡邊 洋 宇
	副査	教授	山本 健 一
		教授	宮崎 逸 夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

p53遺伝子はアポトーシスを誘導し、*bcl-2*はアポトーシスを抑制する点で注目されている。*bcl-2*はp53誘導性アポトーシスも抑制すると考えられているが、その相互作用についての詳細は不明である。p53遺伝子は転写因子としても作用し、各種のDNA損傷因子に対しその活性が上昇する。最近この転写活性化に、-70~-40bpプロモーター領域が重要であるという報告がなされた。一方*bcl-2*は抗酸化剤としてアポトーシスを抑制すると考えられている。本研究ではp53遺伝子の転写活性制御に着目し、*bcl-2*の影響およびその機序について検討した。マウス繊維芽細胞(L-TK)に、2.4kbのヒトp53プロモーター領域を有する合成p53クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼプラスミド(p53RXBCAT)を導入、アポトーシスを誘導する抗癌剤、過酸化水素の刺激下で、p53遺伝子の転写活性化をCATアッセイにて測定した。その結果殆どの刺激によりp53遺伝子の転写活性化は上昇した。SDS-PAGEウェスタンブロッティング法による、L-TK細胞の内在性p53蛋白の解析では、過酸化水素刺激後、p53蛋白発現量の増加を認めた。過酸化水素に対するp53遺伝子の転写活性化の基盤となるプロモーター領域の解析では、-70~-46bpの領域でp53遺伝子の転写活性化が最も亢進した。またp53遺伝子の転写活性化に対する*bcl-2*の影響を検討すると、過酸化水素とフルオロウラシル刺激では、*bcl-2*導入時にp53遺伝子の転写活性化がともに減少し、他の抗酸化剤では明らかな減少は認めなかった。-70~-46bp領域のp53プロモーターにおける過酸化水素刺激後の転写活性化は、*bcl-2*導入例では活性化の減少を認めたが、他の抗酸化剤では明らかな減少は認めなかった。

以上の研究結果から、p53遺伝子の転写活性化はアポトーシス誘導因子により増強することが示された。*bcl-2*はアポトーシス誘導因子により上昇するp53遺伝子の転写活性化を抑制するが、それは抗酸化剤として以外の機序によることが示唆された。またこの*bcl-2*によるp53遺伝子の転写活性化の制御は、-70~-46bpのp53プロモーター領域への作用によることが示唆された。

以上、本研究はアポトーシス関連遺伝子であるp53と*bcl-2*の相互作用を明らかにしたものであり、癌の分子生物学的解明に寄与する労作と評価された。