

ヒトT細胞性白血病ウイルスI型(HTLV-I)Tax蛋白による細胞性初期遺伝子c-fosの転写活性化機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 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/2297/15039

学位授与番号	医博甲第1072号
学位授与年月日	平成5年3月31日
氏名	中 条 達 也
学位論文題目	ヒトT細胞性白血病ウイルスI型(HTLV-I) Tax 蛋白による細胞性初期遺伝子 c-fos の転写活性化機構の解析
論文審査委員	主 査 教 授 松 田 保 副 査 教 授 清 木 元 治 教 授 原 田 文 夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

ヒトT細胞白血病ウイルスI型(human T-cell leukemia virus type-I, HTLV-I)によってコードされる Tax 蛋白は種々の細胞遺伝子の転写を誘導する事が知られ、これらの発現誘導を介して白血病の発生に関与すると考えられている。本研究ではTax 応答性遺伝子のうち、細胞が増殖刺激を受けた際最初に転写が誘導される細胞性初期遺伝子の c-fos の Tax による転写活性化機構について解析した。細胞性初期遺伝子 c-fos, egr-1, egr-2 では、プロモーター領域中の CArG box が Tax による転写活性化を仲介し、この CArG box には serum responsive factor (SRF) を含む複数の細胞因子が結合するが Tax は直接結合しない。そこで Tax がどのようにして CArG box を介して転写を活性化するかを明らかにする目的で、SRF と酵母の転写因子 GAL 4 蛋白の DNA 結合領域との融合蛋白(GALSRF)を作成した。Hela 細胞株に、Tax および GALSRF を発現するプラスミドと GAL 4 蛋白結合配列によってレポーター遺伝子の発現が制御されるプラスミドを遺伝子導入することにより Tax 蛋白が GALSRF 蛋白の SRF 部分を介して転写を活性化する事を見いだした。また GALSRF 融合蛋白の SRF 部分欠失変異体を用いて、Tax による転写活性化には SRF の C 末端部分(アミノ酸264番から508番)で十分であり、N 末端側に存在する DNA 結合、2 量体形成および ternary complex factor (TCF) との結合に関与するドメインは必要とされないことが示された。そして、それぞれ網状赤血球抽出液および大腸菌を用いて作製した SRF 蛋白と Tax 蛋白とは試験管内で直接結合し、その場合にも SRF の C 末端領域が関与していた。さらに、転写活性化能を消失した Tax の変異体が、SRF と強い転写活性化能を有する VP16 転写活性化領域との融合蛋白により転写活性化能を回復することが示された。この結果は細胞内においても Tax と SRF とが複合体を形成することを示唆する。以上の結果より、Tax は SRF の C 末端部分に直接結合し、CArG box 依存性に c-fos, egr-1, egr-2 遺伝子の発現を誘導していると考えられる。本研究は Tax による細胞性初期遺伝子の転写活性化機構の一部を明らかにし、HTLV-I による発ガンのメカニズムの解明に意義深いと考えられる。