

p300/CBP-dependent and -independent transcriptional interference between NF- κ B RelA and p53

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/2297/15689

学位授与番号	医博甲第1505号		
学位授与年月日	平成14年3月22日		
氏名	池田 亜紀子		
学位論文題目	P300/CBP-Dependent and -Independent Transcriptional Interference between NF- κ B RelA and p53 (P300/CBPに依存的、非依存的なNF- κ B RelAとP53間の転写妨害)		
論文審査委員	主査	教授	村上 清史
	副査	教授	山本 博
		教授	須田 貴司

内容の要旨及び審査の結果の要旨

転写因子 NF- κ B は炎症反応において重要な役割を担っており、IL-1 や TNF- α などのサイトカインの刺激により p105 の限定分解、I κ B の分解を経て核へ移行し、炎症反応に必要な遺伝子の発現を促す。NF- κ B はまた、炎症反応を引き起こす刺激以外にも、放射線、UV、抗ガン剤などの genotoxic な刺激によっても活性化される事が知られている。一方、p53 は genotoxic な刺激によって活性化され、細胞周期を制御したり、アポトーシスを引き起こしたりする重要な転写因子である。P53 遺伝子は様々な癌腫で高頻度に変異および欠失しており、癌抑制遺伝子であることが知られている。

本論文では、いくつかの実験系を用い、NF- κ B RelA が p53 の転写活性を阻害する事を証明した。また、37°Cでは p53 としての活性を持たないが、32°Cでは p53 の野生型の活性を持つ温度感受性 p53 突然変異型 p53mt143 を安定的に発現できるようにした Saos-2 細胞株を用い、P53 が野生型の活性を持つ 32°Cにおいてのみ、 κ B プロモーター活性が阻害された。これにより、RelA が p53 の転写活性を抑制するのみならず、p53 も NF- κ B の RelA による転写活性を阻害する事を明らかにした。NF- κ B と p53 転写因子間の相互干渉の機構として、NF- κ B と p53 は転写因子として、転写の co-activator である CBP/p300 を奪い合い、その結果としてお互いの転写活性を阻害する事が考えられたが、CBP や p300 を過剰発現させた Saos-2 細胞においても p53 の転写活性が RelA によって同様に阻害された。また、温度感受性突然変異 p53mt143stable cell において、37°C、32°C共に CBP の発現量は同じであった。この事から、co-activator の競合による p53 と NF- κ B RelA の相互の転写活性阻害とは別の阻害機構が考えられた。そこで、p53 と RelA が直接結合する事によって相互に転写活性を阻害する可能性を考え、in vivo および in vitro 結合実験をおこない、NF- κ B と p53 転写因子間の直接の結合を確かめた。さらに、C末端から段階的に欠失させた RelA の deletion mutant を作製し、RelA の p53 との結合部位を検討し、RelA の全アミノ酸 563 のうち、Rel 相同部位のC末端 138～276 アミノ酸の間で結合する事を示した。また、p53 の全 393 アミノ酸のうち、117 アミノ酸までをN末端領域、117～286 アミノ酸をコア領域、286～393 アミノ酸をC末端領域とした三つの領域に分け、RelA が結合する領域を検討し、p53 の多量体形成に関与するC末端領域と RelA が結合する事を示した。

以上、本研究は genotoxic なストレスに対して相反する作用を引き起こす転写因子が相互に直接結合することにより、転写活性を阻害している現象とその機序を明らかにした、学位に値する貴重な研究成果であると評価された。