

# NF- $\kappa$ B活性化のシグナル伝達機構の解析とその阻害剤の開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yamamoto, Kenichi メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00066208">https://doi.org/10.24517/00066208</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



# NF- $\kappa$ B活性化のシグナル伝達機構の解析とその阻害剤の開発

Research Project

All



## Project/Area Number

07277208

## Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

## Allocation Type

Single-year Grants

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

山本 健一 金沢大学, がん研究所, 教授 (60115285)

## Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

清水 弘子 金沢大学, がん研究所, 助手 (20126585)

善岡 克次 金沢大学, がん研究所, 助教授 (60200937)

## Project Period (FY)

1995

## Project Status

Completed (Fiscal Year 1995)

## Budget Amount \*help

¥3,000,000 (Direct Cost: ¥3,000,000)

Fiscal Year 1995: ¥3,000,000 (Direct Cost: ¥3,000,000)

## Keywords

NF- $\kappa$ B / インヒビター / 蛋白分解 / MAPK / キネシン / p53 / CDK

## Research Abstract

多様な有害ストレスによって活性化されるNF- $\kappa$ B転写因子は、刺激前はインヒビターと結合した不活性な形で細胞質内に存在しているが、刺激によってインヒビターが蛋白分解を受けることにより活性化される。我々はインヒビターのひとつのNF- $\kappa$ Bp50サブユニットの前駆体のp105について、そのin vivoでの磷酸化部位がC

末部の894番目と908番目のセリン残基であること、またこれらのセリン残基がin vitroでサイクリン依存性キナーゼの良い基質になりうることを明らかにした。これらのセリン残基を置換するとin vivoでのp105のプロセッシングがブロックされることから、p105のプロセッシングがp105のC末部の磷酸化に依存して起こると考えられた。さらに、p105のC末部と相互作用してその活性制御に関わる未知の因子をクローニングするため、p105C末部をベイトにしてファーウエスタン法およびTwo-Hybrid法によるスクリーニングを行った。その結果、細胞微小管をかいして細胞内で様々な小胞体や物質の輸送に関係するキネシンスーパーファミリーの一員と思われる蛋白が同定された。このキネシン様蛋白はJurka細胞等のT-リンパ系の細胞に特に強く発現していた。NF- $\kappa$ Bを活性化する多様な有害ストレスはまたMAPキナーゼファミリーの最近新たに同定されたメンバー(p38およびSAPK/JNK)の典型的な活性化物質でもある。我々は、MAPキナーゼファミリーの特異的な脱磷酸化酵素のCL100やp38のdominant negative変異体を人為的に細胞内に高発現させると、IL-1や紫外線等によるNF- $\kappa$ Bの活性化が部分的に抑制されることを明らかにした。また、FK506は現在最も広く使われている免疫抑制剤であるが、我々は、繊維芽細胞や腎メザンギウム細胞などの非リンパ系の細胞ではFK506がむしろNF- $\kappa$ Bを活性化することを明らかにした。p53は種々の刺激によって動員され、細胞の増殖制御、特にアポトーシスに重要な役割を果たしている。我々は、種々の刺激によるp53遺伝子の活性化に関するプロモタ配列の同定と、この配列に結合する核内因子について明らかにした。

## Report (1 results)

1995 Annual Research Report

## Research Products (2 results)

All Other

All Publications (2 results)

[Publications] Sun,X.,et al: "Identification of a novel p53 promoter cis-element involved in genotoxic stress-inducible p53 gene expression." Mol. Cell. Biol.15. 4489-4496 (1995) ▼

[Publications] Fujimoto,K.,et al: "A role for phosphorylation in the proteolytic processing/degradation of the NF- $\kappa$ B precursor." Gene. 165. 183-189 (1995) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-07277208/>

Published: 1995-03-31 Modified: 2021-08-26