

第 48 回 広島大学・生命科学フォーラム

開催日時：平成 23 年 11 月 11 日（金） 5:00 pm - 6:00 pm

会場：自然科学研究支援開発センター（遺伝子実験施設）1 階セミナー室

講演者：鎌田 英明（大学院医歯薬学総合研究科・創生医科学専攻）

座長：矢尾板 芳郎（大学院理学研究科・両生類研究施設）

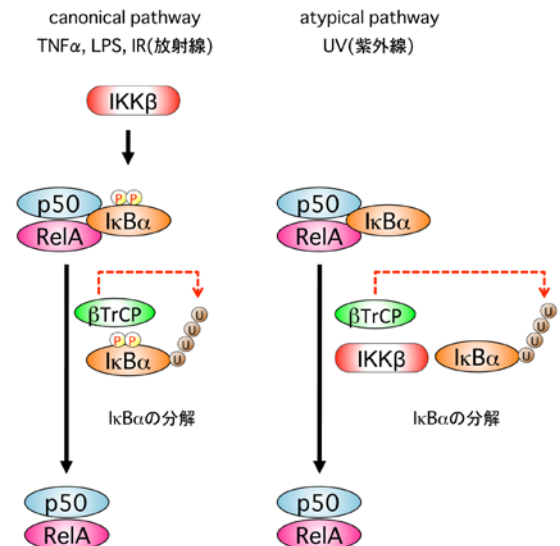
演題：転写因子 NF- κ B の活性化機構と細胞の生と死の制御

要旨：

人体が感染や有害物質に暴露されるとサイトカイン遺伝子の発現を介して炎症応答が引き起こされますが、この応答で中心的な役割をになうのが NF- κ B です。NF- κ B は炎症性サイトカインの発現を誘導するほか、抗アポトーシス遺伝子の発現誘導や細胞内での活性酸素(ROS)の産生を抑制することにより細胞の生存を促進する機能も担っています。このために NF- κ B は炎症と発がんにも密接に関連します。RelA と p50 から構成される NF- κ B は、通常は I κ B α などの阻害タンパク質と会合した不活性型で細胞質に存在していますが、活性化シグナルを受容すると阻害タンパク質は分解されて NF- κ B が活性化されます。NF- κ B の活性制御を解明するために、I κ B α の分解機構が精力的に解析されてきました。

これまでに細菌のリポポリ多糖(LPS)や腫瘍壊死因子(TNF α)などの NF- κ B 活性化シグナルは I κ B キナーゼ(IKK β)を活性化し、リン酸化された I κ B α はユビキチンリガーゼ β -TrCP によりユビキチン化され、最終的に分解される経路が明らかにされてきました(図)。放射線による DNA 障害も NF- κ B を活性化しますが、このときも IKK β によるリン酸化を介して I κ B α の分解が誘導されることが知られています。ところが UV 照射による I κ B α の分解機構は長らく不明でした。

昨年、私たちは UV 応答では IKK β が β -TrCP のアダプター分子として機能することにより I κ B α の分解を引き起こすことを見だして報告してきました。IKK β はキナーゼとしての機能とアダプターとしての機能をシグナルに応じて使い分けていることになります。興味深いことに、UV 照射で活性化された NF- κ B は抗アポトーシス遺伝子の発現を抑制して細胞死を誘導します。UV 照射などの細胞内ストレスに応答した転写因子 NF- κ B の活性化機構と ROS を介した細胞の生と死の制御機構についてもご紹介したいと思います。



[参考文献]

- 1) Y. Tsuchiya, T. Asano, K. Nakayama, T. Kato Jr., M. Karin, and H. Kamata. IKK β is an adaptor protein for β -TrCP mediated I κ B α ubiquitination in UV-induced NF- κ B activation. *Molecular Cell*, 39: 570-582 (2010)
- 2) H. Kamata, S. Honda, S. Maeda, L. Chang, H. Hirata, and M. Karin. Reactive oxygen species promote TNF α -induced cell death and sustained JNK activation by oxidizing MAP kinase phosphatases. *Cell*, 120: 649-661 (2005)