

第14回 病態生化学セミナーのご案内

日時：平成20年11月20日（木曜日）午後6時半～

場所：医学部看護学科棟3階 会議室

演題：転写制御研究から新しい疾患治療法開発へのアプローチ

演者：名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学

岡本 尚 教授

ヒトを始めとして多くの生物のゲノムの解析が加速度的に進み、多くの生命現象が遺伝子レベルで解明されつつある。しかし、いかなる遺伝子も DNA のままでは「積まれた書物」に過ぎない。実際にその中に記載されている情報を使って環境に働きかけてこそ生命現象の一環を担うことができる。そこで、ポストゲノム時代の医学生物学研究のひとつのテーマとして、個々の遺伝子の「発現」が如何にして制御されているかという問題が重要な課題となってきた。また、個々の疾患の分子レベルでの解析から、それぞれの疾患が複数の分子過程から成り立っていることが明らかになると共に、それぞれの病態を担う分子が受けている遺伝子レベルでの発現制御機構の解明へと進みつつある。そして、その制御機構を理解することが種々の疾病の理解と治療法の開発のために有効であることが示されるようになった。その一方で、疾病を構築する複雑な生物学的な現象を限られた数の生体高分子間の相互作用に帰着させることが可能であることがわかってきた。我々は、種々の免疫難病やがんおよびエイズを始めとする多彩な病態に関与する転写因子 NF- κ B の研究を以上述べた両方向の立場から進めてきているが、本セミナーではこれらの両方向の研究成果を概説する。

NF- κ B は誘導型の転写因子であり、その活性は細胞外シグナルによって誘導され、炎症・免疫応答や細胞の増殖制御に関与する遺伝子群の発現を転写の段階で制御する。このような背景から、NF- κ B は多くの疾患の分子病態のキープレイヤーとして、また治療の分子標的として注目を集めるに至った。

我々は NF- κ B の活性化に至るシグナル伝達系と NF- κ B 相互作用因子の網羅的解明を進め、その主要サブユニットである p65 と相互作用する因子を新たに7個同定しその生物学的作用を明らかにした。新たに見出した分子は、NF- κ B 阻害因子 RAI (IASPP)、がん抑制遺伝子蛋白 p53 に結合する因子として同定されたアポトーシス誘導因子 53BP2 (ASPP2)、肉腫などの染色体転座部位より見出され発がんとの関連が示唆されていた転写コアクチベーター FUS/TLS、転写コア

クチベーターとして報告されている RHA、新たな転写コアクチベーターA07、転写コレプレッサー作用を持つ Groucho family、およびシグナル伝達系関連因子 AKIP1 などである。これらの同定により NF- κ B の未知の側面が明らかになった。他方、我々はより現実的な立場より NF- κ B の活性化を阻害する種々の化合物によるがん・白血病および自己免疫疾患の分子標的療法を試みているが、本セミナーではこれらの研究成果について概説を試み、ポストゲノム時代の分子標的療法の新たな切り口について具体例を交えて紹介する。

【岡本 尚】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp