

NF- κ B の基礎と臨床:創薬にむけてのプロテオミクス的アプローチBasic and clinical study on NF- κ B: Proteomic approaches for transcriptional regulation of NF- κ B○岡本 尚¹(¹名市大院医・生体機能分子医学細胞分子生物学)

ヒトゲノムの解明とともに、遺伝子発現制御機構が種々の疾病の理解と治療法の開発のために重要な研究課題となってきた。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一元的に関与する転写因子 NF- κ B の研究をこれまで進めてきているが、本シンポジウムではこれらの研究成果を概説し、将来への展望を試みる。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制誘導され、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、上記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6個同定しその生物学的作用を明らかにした。新たに見いだされた分子は、がん抑制遺伝子蛋白 p53 に結合する因子として同定されていたアポトーシス誘導因子 53BP2、liposarcoma 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、CREB などですでに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、および阻害因子 RelA-associated inhibitor (RAI)、などである。これらの結果をもとに、転写制御機構の全容の解明を試みているところである。