

## 27PE-am080

ヒト中枢神経系由来株化細胞でのヒトサイトメガロウイルスの主要前初期遺伝子発現に対するプロテアソーム阻害剤の効果

○定成 秀貴<sup>1</sup>, 田中 淳之<sup>2</sup>, 村山 次哉<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北陸大薬, <sup>2</sup>金沢大院医)

【目的・意義】ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)の主要前初期(major immediate-early; MIE)遺伝子は HCMV 増殖において最も重要である。HCMV 増殖許容生細胞であるヒト胎児線維芽(HEL)細胞では NF- $\kappa$ B 活性化を阻害するプロテアソーム阻害剤が MIE 遺伝子発現を抑制する。HCMV は神経病原性があるので、ヒト中枢神経系由来株化細胞を用いてプロテアソーム阻害剤の MIE 遺伝子発現に対する効果を調べた。

【材料・方法】プロテアソーム阻害剤として、MG132、epoxomicin、*clasto-lactacystin*  $\beta$ -lactone を用いた。ヒト中枢神経系由来株化細胞として IMR-32 細胞(neuroblastoma)、U373-MG 細胞(astrocytoma)、118MGC 細胞(glioma)を用いた。蛋白質発現はウェスタンブロット法で、転写は RT-PCR 法で検討した。

【結果】HCMV 感染 U373-MG 細胞、118MGC 細胞ではプロテアソーム阻害剤により MIE 遺伝子発現が HEL 細胞と同様に抑制されたが、IMR-32 細胞では MIE 発現が増加した。MIE 遺伝子のエンハンサーにある cAMP 応答配列(CRE)が変異させると IMR-32 細胞での MIE 遺伝子発現増加が抑制された。プロテアソーム阻害剤により、IMR-32 細胞ではリン酸化 c-Jun が増加し、リン酸化 ATF-2 も蓄積するが、他の細胞では、ATF-2 の量が非常に少なかった。

【考察】IMR-32 細胞では、プロテアソーム阻害剤処理により NF- $\kappa$ B が阻害されるが、同時に *c-jun* 発現が増加し、多量に存在する ATF-2 と共に MIE 遺伝子のエンハンサーの CRE を活性化して MIE 遺伝子発現を増加させたと考えられる。プロテアソーム阻害剤が慢性的炎症性疾患や癌治療薬として研究されているが、細胞によっては MIE 遺伝子発現を増加させる可能性が示唆された。