

221-pm03S

転写因子 RelB の活性化を介したメチル水銀による TNF- α 発現誘導機構

○金子 千華¹, 外山 喬士¹, 永沼 章¹, 黄 基旭¹ (東北大院薬)

【目的】我々は、メチル水銀投与マウスの脳内で炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α (TNF- α) が発現誘導され、神経細胞死を惹起している可能性を報告してきた。また最近、この TNF- α の発現誘導に転写因子として NF- κ B 構成因子である RelB が関与する可能性を見出している。RelB は p100 (負の制御因子) と二量体を形成して不活性化状態で細胞質に存在しているが、何らかの刺激によって p100 がリン酸化された後に p52 へ限定分解されると核内へ移行して転写活性を示すことが知られている。そこで、メチル水銀による RelB 活性化を介した TNF- α の発現誘導に関わる分子機構の詳細について検討した。

【結果・考察】ヒト胎児腎 HEK293 細胞をメチル水銀で処理することによって核中での RelB レベルが増加し、これに伴って TNF- α プロモーターへの RelB のリクルートも亢進した。一方、メチル水銀は p100 のリン酸化に関わる NIK (NF- κ B inducing kinase) の活性や p100 の p52 へのプロセッシングにはほとんど影響を与えなかった。このことは、メチル水銀は既知の経路とは異なる経路を介して RelB を活性化させることで TNF- α 発現を誘導する可能性を示唆している。これまで我々は、転写調節因子である tmRT1 がメチル水銀による TNF- α の発現誘導に関与することを見出している。この tmRT1 発現を抑制した細胞ではメチル水銀による核中での RelB レベルの増加が観察されず、TNF- α の発現誘導もほとんど認められなかった。また、RelB-PA と tmRT1-myc を同時に発現する細胞を用いて免疫沈降を行ったところ、両者の結合はメチル水銀処理濃度に依存して増加した。以上のことから、メチル水銀は RelB と tmRT1 の結合亢進を介して核中での RelB レベルを増加させることで、TNF- α の発現を誘導していると考えられる。