

第26回麻布環境科学研究会 一般講演3

GSK-3 β 発現調節に関わる神経細胞特異的なシス因子の検索中西 滋之¹, 村山 洋¹, 小山 香織¹, 山口 瞳², 小菅ひろみ², 松田 基夫¹¹麻布大学院・遺伝子生物学, ²麻布大・遺伝子生物学

近年の日本社会は高齢化が進み、認知症の増加が社会問題化している。認知症の代表としてアルツハイマー病がある。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として、プレセニリン1やプレセニリン2が同定されているが、多因子疾患と考えられ、大多数を占める孤発性アルツハイマー病では未だ原因遺伝子は特定されていない。

また、アルツハイマー病の病理所見の1つである神経原繊維変化ではタウタンパク質が過剰にリン酸化されており、そのタウタンパク質をリン酸化する酵素として glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) が存在する。この GSK-3 β は①プレセニリンと相互作用し、②加齢と共に発現量が増加し、③アルツハイマー病脳での発現が高い。これらから、GSK-3 β のアルツハイマー病への関与、特に発現量との関連が示唆される。GSK-3 β の発現調節メカニズムに関しての詳細な報告は無く、これを明らかにすることで、アルツハイマー病発症メカニズムの解明に大きく寄与と考えられる。

当研究室では、GSK-3 β の発現調節メカニズムに関して多型解析や他哺乳動物種との比較解析、レポータージーンアッセによる解析を行ってきた。GSK-3 β の発現調節領域には TATA-box や initiator が存在せず転写開始点が複数個存在する可能性が示唆されている。そして、Sp1 や AP1 などの転写因子結合配列が多数予測されており、転写開始点付近にコアプロモーターが推測されている。また、GSK-3 β プロモーターの活性は非神経細胞に比べ神経細胞で高い。しか

し、これらシス因子がどのように調節に関与しているか詳細は不明である。また、5'非翻訳領域 (5'-UTR) の比較解析の結果、動物種間で多様性に富む領域と保存性の高い領域が存在し、多様性に富む領域には転写因子結合配列が多数予測されているが保存性の高い領域には予測される転写因子結合配列の数が少ない。プライマー伸長法の結果から Lau らの同定した転写開始点以外に複数個存在しているおり、5'-UTR にも転写開始点が存在する可能性が唆された。神経細胞と非神経細胞の発現量の差の原因となっている神経特異的なシス因子を捜すことは、GSK-3 β 発現調節メカニズムを明らかにする上で重要なことと考えられる。

ヒト GSK-3 β 発現調節領域の欠失変異体を挿入した Luciferase reporter vector を構築し、ヒト神経芽細胞である SH-SY5Y とヒト腎由来である HEK293 それぞれに導入し、Luciferase activity を測定した。欠失変異体の Luciferase assay により、今回検討した領域には神経特異的なシス因子が含まれていないことを明らかにした。しかし、その大部分が細胞種非特異的ではあるが、転写調節に関与していることを示唆した。今後 GSK-3 β の神経特異的な発現調節メカニズムを解明するために、シス因子としてのエンハンサーの検索や、神経特異的なトランス因子の検索が必要だと考えている。

参考文献

Lau et al., Genomics, 60, 121-128 (1999)