

The Nuclear Protein I κ B ζ Forms a
Transcriptionally Active Complex with Nuclear
Factor- κ B (NF- κ B) p50 and the Lcn2 Promoter
via the N- and C-terminal Ankyrin Repeat Motifs

神田, 朗

<https://doi.org/10.15017/1806886>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名： 神 田 朗

論 文 名： The Nuclear Protein I κ B ζ Forms a Transcriptionally Active Complex with Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) p50 and the *Lcn2* Promoter via the N- and C-terminal Ankyrin Repeat Motifs

(核タンパク質 I κ B ζ はアンキリンリピートの N 末端領域および C 末端領域を介して NF- κ B p50 および *Lcn2* プロモーターと転写活性化複合体を形成する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Nuclear factor- κ B (NF- κ B) は、宿主防御や炎症に関わる遺伝子の発現誘導に中心的な役割を果たす転写因子である。I κ B ζ は、転写活性化ドメインと7つのアンキリンリピート (ANK) モチーフからなるアンキリンリピートドメインを持つ核タンパク質であり、抗菌タンパク質 lipocalin-2 をコードする *Lcn2* 遺伝子など、一部の NF- κ B 依存性遺伝子の転写を活性化する。*Lcn2* 遺伝子の転写活性化には、canonical な NF- κ B の結合配列 (κ B site) とその下流にシトシンリッチなエレメントを持つプロモーター上で、I κ B ζ と NF- κ B p50(DNA 結合を担う Rel ホモロジー領域を持つ一方で転写活性化ドメインを欠く NF- κ B のサブユニットの1つ) を含む複合体が形成されることが必要である。しかしながら、この I κ B ζ と p50 と *Lcn2* プロモーターからなる複合体の形成機構は解明されていなかった。本論文でまず私は、I κ B ζ は、1番目の ANK の N 末端にある 451 番目のアスパラギン酸残基を介して p50 と相互作用をすることを示した。このアスパラギン酸残基は、I κ B ζ および I κ B ζ の相同タンパク質である Bcl-3 と I κ B $_{NS}$ の間で、進化的に保存されるアミノ酸残基である。I κ B ζ の 451 番目のアスパラギン酸残基をスレオニン残基に置換すると κ B site に結合した p50 との直接結合、*Lcn2* プロモーターとの複合体形成、および、*Lcn2* 遺伝子の転写の活性化が失われた。さらに、7番目のアンキリンリピートの C 末端領域に存在する2つの塩基性アミノ酸残基 (717 番目と 719 番目のリジン残基) は、おそらくシトシンリッチな DNA エレメントと相互作用することで I κ B ζ の *Lcn2* プロモーターとの結合に関わることを示した。両方のリジン残基をグルタミン酸残基に置換すると、I κ B ζ の p50 との直接結合に影響を与えずに転写活性化複合体の形成が損なわれた。また、Bcl-3 や I κ B $_{NS}$ が持つ ANK ドメインの N および C 末端は、I κ B ζ と同様にプロモーター-DNA との相互作用に必要であった。以上の結果から、1番目の ANK にあるアスパラギン酸残基および7番目の ANK にある塩基性残基を介した NF- κ B およびプロモーター-DNA との転写調節複合体の形成機構は、核で働く I κ B タンパク質に共通するメカニズムであることが示された。