

# Studies on the regulation mechanism of the NF- $\kappa$ B-like transcription factor Relish through the polyamine-modification catalyzed by transglutaminase

槇, 光輝

<https://doi.org/10.15017/1931735>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名	槇 光輝			
論 文 名	Studies on the regulation mechanism of the NF- $\kappa$ B-like transcription factor Relish through the polyamine-modification catalyzed by transglutaminase (トランスグルタミナーゼとポリアミンを介した NF- $\kappa$ B 様転写因子 Relish の制御についての研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	氏名 川畑 俊一郎
	副 査	九州大学	教授	氏名 石原 健
	副 査	九州大学	教授	氏名 池ノ内 順一
	副 査	九州大学	准教授	氏名 小柴 琢己

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

タンパク質間の化学架橋は、体液凝固や外皮形成などに不可欠であり、その架橋反応を担う酵素がトランスグルタミナーゼ (TG) である。TG は、タンパク質の Gln 残基と Lys 残基の側鎖間のイソペプチド結合の形成を触媒する。また、TG は遊離のアミンやポリアミン類 (カダベリン、スペルミン、スペルミジンなど) を Gln 残基の側鎖に取り込む活性も有している。これまでの先行研究により、ショウジョウバエの遺伝子操作技術を駆使して、i) TG が NF- $\kappa$ B 様の転写因子 Relish を架橋反応によりポリマー化することで Relish の核内移行を阻害すること、ii) その結果、抗菌ペプチドの過剰産生が抑制され、腸内常在細菌に対する免疫寛容を引き起こすこと、iii) 蛍光標識したカダベリン (monodansylcadaverine, DCA) をハエの食餌に混ぜて取り込ませると、腸管上皮細胞内の Relish が DCA で標識されることが判明していた。一方では、動物細胞の細胞内には、 $\sim 10^{-3}M$  のポリアミン類が存在していることが知られていることから、TG 依存的な Relish のポリアミン修飾の転写活性に与える影響を解明するという着想に至った。本研究では、第一に TG による Relish のポリアミンの架橋部位を同定すること、第二に修飾された Relish の転写活性に対する影響を解明することを目的とした。大腸菌を用いて組換え体の Relish を調製し、組換え体 Relish に TG 依存的に DCA が取り込まれるかを調べた。期待通りに DCA が TG 依存的に Relish に取り込まれた。そこで、DCA の修飾部位を質量分析により同定したところ、6 カ所の Gln 残基がアミン類の修飾部位となることが判明した。6 カ所の Gln 残基は、Relish の DNA 結合領域に集中していたため、TG の架橋反応が Relish の DNA 結合を阻害しているのではないかと推定した。TG 存在下で DCA を取り込ませた Relish は、NF- $\kappa$ B 様の転写因子の標的 DNA 配列に対する親和性を低下させた。さらに、生体での影響を調べるために、スペルミンをハエに摂食させたところ、腸管上皮細胞での抗菌ペプチド産生が抑制された。また、その免疫応答の抑制は TG 遺伝子をノックダウンしたハエでは見られなかった。したがって、ポリアミン類が TG の触媒活性を介して免疫応答を制御していることが明らかとなった。

以上の結果は、腸管上皮細胞の TG が、ポリアミンを介して Relish を制御していることを初めて示した研究であり、自然免疫学の分野において価値ある業績であると認められる。よって、本研究者は博士 (理学) の学位を受ける資格があるものと認める。