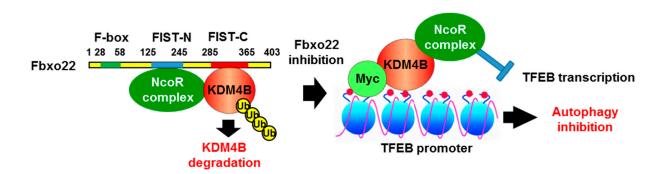
137 細胞老化における栄養応答性転写因子TFE3の機能解析

城村 由和

【目的】近年の研究により、細胞老化は恒久的な増殖停止を介して、発がん防御機構として働くだけではなく、SASP と呼ばれる炎症性サイトカインを中心とした生理活性因子の発現・分泌を介して、個体老化も促進すると考えられている。しかし、恒久的な増殖停止や SASP を制御する機構は不明な点が多い。本研究では、老化細胞で発現が上昇する転写因子 TFE3、およびそのファミリー遺伝子 TFEB の発現制御、およびその機能解析を目的とした。

【方法】筆者らによる RNA-seq を用いた網羅的遺伝子解析により、Fbxo22 ユビキチンリガーゼが TFE3、および TFEB の発現制御に関わる可能性が示唆された。そこで、RNAi 法を用いて、老化細胞における Fbxo22 の発現抑制を行い、TFE3、および TFEB の発現に与える影響を解析した。さらに、その制御機構を解明するために、プロモーター解析、Fbxo22 によるユビキチン化アッセイ、および免疫沈降法による相互作用の解析を行った。また、RNAi 法により、TFE3、および TFEB の発現抑制が細胞老化に与える影響を解析した。

【結果】老化細胞における Fbxo22 の発現抑制の結果、TFE3 ではなく、TFEB の発現が特異的に抑制されることが分かった。また、その制御機構として、Fbxo22 が転写抑制因子 NcoR と複合体を形成した KDM4B を分解することで、Myc 依存的な転写を制御することも明らかになった。さらに、老化細胞における TFEB の発現抑制により、SASP の主要な構成因子の発現が抑制されることを見出した。



Fbxo22 ユビキチンリガーゼによる TFEB 発現制御メカニズム