

HTLV-I p40^{tax}の新しい標的遺伝子

中村正孝[○]

要約 HTLV-Iは成人T細胞白血病(ATL)ばかりでなく、HTLV-I関連ミエロバチーの原因ウイルスでもある。これら疾病の成立機序はいまだ不明な点が多いが、HTLV-Iの産物であるp40^{tax}の関連が指摘されている。p40^{tax}は転写促進因子として、自身のウイルス遺伝子ばかりでなく、宿主細胞の種々の遺伝子を活性化する。それら遺伝子の異常発現が疾患を引き起こすものと思われる。本研究では、HTLV-I発現細胞に特異的に認められる膜糖蛋白質(gp34)が細胞遺伝子産物であり、p40^{tax}の標的となっていることを明らかにした。さらにgp34遺伝子をクローニングしその性状を解析した。その結果、p40^{tax}によるgp34遺伝子発現の誘導は、p40^{tax}の作用を受ける他の細胞遺伝子(インターロイキン2受容体 α 鎖、c-fos)とは異なる比較的遅延した反応を示し、p40^{tax}がいままで知られたものとは異なる細胞の転写シグナル伝達系に影響を与えている可能性が示唆された。

見出し語：HTLV-I転写促進因子、gp34膜抗原、遅延型発現誘導

研究方法：誘導可能なp40^{tax}発現細胞株JPX-9を用いてCdCl₂で刺激後、p40^{tax}とgp34の発現を各々のモノクローナル抗体(北里大、戸澤先生)を用い、蛍光二重染色法で調べた。抗gp34単クローン抗体を用い、パンニング法にてgp34遺伝子を単離し、塩基配列を決定した。サザン、ノーザンハイブリダイゼーション法、免疫沈降法にてgp34遺伝子とその産物の性状を解析した。

結果：gp34は、HTLV-Iを発現している細胞に特異的に認められる、34kdの膜糖蛋白質であることが単クローン抗体を用いた実験により示されていた。しかし、その由来がHTLV-Iであるのか細胞であるのかは不明であった。gp34の由来を調べるために、HTLV-I抗原のうち、p40^{tax}のみが発現誘導可能な細胞株JPX-9を用いた。JPX-9細胞にCdCl₂を加え、p40^{tax}、及びgp34の発現を蛍光二重染色で調べたところ、gp34がp40^{tax}を発現している細胞にのみ

○ 東北大学医学部細菌学教室(Dept. of Microbiology,

Tohoku University School of Medicine)

認められた。このことより、まず、gp34遺伝子は細胞由来であることが明らかとなった。そのう
え、gp34はp40^{tax}により特異的にその発現が誘導さ
れることも明らかになった。

この新しいp40^{tax}標的遺伝子の構造と機能を解析
し、またp40^{tax}の作用機序を解明するため、同遺伝
子のcDNAの単離を単クローン抗体を用いたパンニン
グ法にて行なった。得られたcDNAは183個のアミ
ノ酸からなる翻訳可能領域をもち、アミノ酸配列
から予想される分子量は21,016で、これは糖鎖を
除いたgp34のパプチド部分の大きさ約22kdと良く
一致した。gp34はN末端側近くに27アミノ酸からな
る膜貫通部を持つが、典型的なシグナルパプチド
は認められなかった。膜貫通部よりC末端側に糖鎖
結合部位が有り、C末端を細胞外に出す構造を
とっている糖蛋白と考えられる。

gp34遺伝子はヒトゲノム中に1コピーで存在する
ことがサザンハイブリダイゼーションで示された
が、この遺伝子より、蛋白コード領域を同じくす
る二種類のmRNAが転写されることが明らかにな
った。

p40^{tax}の誘導後gp34遺伝子の発現までの時間経過
を調べた結果、gp34はp40^{tax}の作用を受ける他の細
胞遺伝子（インターロイキン2受容体 α 鎖、c-fos）
とは異なり、かなり遅延していることが分
かった。これは、p40^{tax}が今までに知られてい
る、CREBやNF- κ Bの関与する細胞の転写シグナル
伝達系とは異なる転写シグナル伝達系にも影響を
与えている可能性を示している。

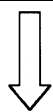
種々の細胞株においてgp34の発現を調べたところ、HTLV-I発現細胞以外には、グリオブラスト
マ細胞株であるA172においてその発現が認め

られた。このことは、HTLV-I関連ミエロパチーを
考えるとき興味深い。

考察：p40^{tax}により転写活性化されることが判明し
ている遺伝子群には、インターロイキン2受容体 α
鎖、c-fos、GM-CSFなどが含まれる。これらは種々
の生理的刺激によって発現が誘導され、正常の細
胞の生育に必須のもので、p40^{tax}によるこれらの発
現異常が細胞の癌化を起こすものと考えられてい
る。これに比べ、gp34は、種々の正常な血液系細
胞ではその発現が認められず、HTLV-I発現細胞に
その発現が限られている。p40^{tax}によるgp34の発現
誘導は遅延型の時間経過を示し、他のp40^{tax}標的遺
伝子とは異なるシグナル伝達系によって転写活性
化を受けていると考えられる。このことは、p40^{tax}
がエンハンサーを介した転写活性化で、多面的な
機能を持つことを示しており、ATLの発症に至る
には複数の遺伝子の発現異常が関与している可能
性が考えられる。また、HTLV-Iの感染からATL発
症までの期間が長いこと、また発症率が低いこと
の理由の1つかもしれない。gp34の機能について
は現在不明であるが、グリオブラストーマ細胞株
での発現がみられることから、HTLV-I関連ミエロ
パチーと何等かの関わりがあるのかもしれない。

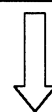
文献

Miura, S., et al., Molecular Cloning and
Characterization of a novel glycoprotein, gp34,
that is specifically induced by the human T-cell
leukemia virus type I transactivator p40^{tax}.
Mol. Cell. Biol., 11, in press, 1991.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 HTLV-1 は成人 T 細胞白血病(ATL)ばかりでなく、HTLV-1 関連ミエロパチーの原因ウイルスでもある。これら疾病の成立機序はいまだ不明な点が多いが、HTLV-1 の産物である p40tax の関連が指摘されている。p40tax は転写促進因子として、自身のウイルス遺伝子ばかりでなく、宿主細胞の種々の遺伝子を活性化する。それら遺伝子の異常発現が疾患を引き起こすものと思われる。本研究では、HTLV-1 発現細胞に特異的に認められる膜糖蛋白質(gp34)が細胞遺伝子産物であり、p40tax の標的となっていることを明らかにした。さらに gp34 遺伝子をクローニングしその性状を解析した。その結果、p40tax による gp34 遺伝子発現の誘導は、p40tax の作用を受ける他の細胞遺伝子(インターロイキン 2 受容体 α 鎖、c-fos)とは異なる比較的遅延した反応を示し、p40tax がいままでに知られたものとは異なる細胞の転写シグナル伝達系に影響を与えている可能性が示唆された。