

第 180 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2008 年 9 月 19 日(金) 17 時 00 分~18 時 00 分

場 所: 実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 西澤 幹雄 氏 (立命館大学 生命科学部 生命医科学科、教授)

タイトル: アンチセンス転写物による誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 遺伝子の発現調節

肝臓の炎症や傷害では、炎症メディエーターである一酸化窒素(NO)が出る事が知られている。炎症性サイトカインであるIL-1 β で刺激されたラット肝細胞では、誘導型一酸化窒素合成酵素であるinducible nitric oxide synthase (iNOS)が誘導され、多量のNOを産生する。一方、担子菌の菌糸体培養抽出物であるAHCC (Active Hexose Correlated Compound)を、肝細胞癌の手術後に飲むと癌の再発が抑えられて生存率が上昇するが[1]、なぜAHCCが肝臓の機能を改善させるかは不明であった。

私たちはラット肝細胞に AHCC を加えると、iNOS mRNA の 3'非翻訳領域(3'UTR)を介して iNOS mRNA が分解することを見いだした[2]。さらに iNOS 遺伝子の 3'UTR に対するアンチセンス鎖が転写されていることを発見し、肝障害を起こしたラットでも iNOS アンチセンス転写物を検出した[3-5]。そこで iNOS mRNA に対するセンスオリゴヌクレオチドを肝細胞に導入してみると、iNOS mRNA を有意に減少させた[3]。一方、アンチセンス転写物を過剰発現させると、iNOS mRNA の 3'UTR を介して mRNA が安定化された。すなわちアンチセンス転写物は、RNA-RNA 相互作用を介して iNOS mRNA を安定化することがわかった。アンチセンス転写物は iNOS mRNA や RNA 結合タンパク質と複合体を形成して、iNOS mRNA の安定性に大きな役割を果たしており、炎症など NO の関係する疾患における新たな治療のターゲットになることが考えられる。

私達は iNOS 以外のサイトカイン遺伝子においてもアンチセンス転写物を検出しており、また AHCC は種々のサイトカインの mRNA 合成量を調節していた(未発表)。したがってアンチセンス転写物と AHCC は、サイトカイン mRNA の安定化機構とも密接に関係していることが予想された。

【参考文献】

1. Matsui Y, et al. *J Hepatol.* 37:78-86 (2002).
2. Matsui K, et al. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 31:373-380 (2007).
3. Matsui K, et al. *Hepatology* 47:686-697 (2008).
4. Hijikawa T, et al. *Shock* 29:740-747.
5. Tanaka H, et al. *J Hepatol.* 48:289-299 (2008).

【講師略歴】

1987 年 富山医科薬科大学 医学部卒業。
1987 年 医学博士(東北大学)取得。
1987 年 東北大学 医学部医化学教室(助手)
1987 年 大阪バイオサイエンス研究所(特別研究員と研究員)。
1992 年 ハンブルク大学 生理化学研究所(アレクサンダー・フォン・フンボルト財団の客員研究員)。
1993 年 ジュネーブ大学 理学部分子生物学・生化学講座(特別研究員)。
1995 年 関西医科大学 医化学(助手と講師)。
2007 年 立命館大学 理工学部(教授)。
2008 年より現職(2008 年4月新設された生命科学部 生命医科学科の教授)。