

Title	Expression of the Activating transcription factor 3 (ATF3) prevents JNK-induced neuronal death by promoting Hsp27 expression and Akt activation
Author(s)	中込, 咲綾
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45213">https://hdl.handle.net/11094/45213</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	中込咲綾
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 18034 号
学位授与年月日	平成 15 年 5 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Expression of the Activating transcription factor 3 (ATF3) prevents JNK-induced neuronal death by promoting Hsp27 expression and Akt activation (転写因子 ATF3 は Hsp27 発現促進と Akt 活性化により JNK 誘導性細胞死を防御する)
論文審査委員	(主査) 教授 遠山 正弥 (副査) 教授 辻本 賀英 教授 米田 悦啓

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

我々は神経再生時に細胞生存と軸索再生を促進する遺伝子発現制御機構を解明するため、遺伝子発現を統合的に制御し得る転写調節因子を中心に末梢神経再生モデルを用いた解析を行ってきた。その結果、CREB/ATFファミリーの一つである転写因子 ATF3 が特に神経損傷後転写制御に深く関与していることが解り、機能解析を行った。

## 〔 方法ならびに成績 〕

アデノウイルスベクターを用いて ATF3 遺伝子を PC12 細胞、及び上頸神経節細胞に遺伝子導入した結果、JNK の活性化によって誘導される細胞死を阻止し、神経突起伸長を促進することが明らかになった。このとき細胞内では細胞死阻害活性、及び突起伸長作用を持つ Akt のリン酸化が促進されており、JNK 下流における ATF3 の細胞死防御、突起進展作用が Akt を介しておこる可能性が示唆された。

これらの活性は転写因子である ATF3 により何らかの遺伝子が発現制御を受けて起こる現象と考えられる。ATF3 下流遺伝子を同定するため DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現パターンの解析を行ったところ、Heat Shock Protein27 (Hsp27) が同定され、ATF3 が JNK/SAPK 下流において Hsp27 の発現を活性化していることが解った。アデノウイルスベクターを用いた解析の結果、Hsp27 は PC12 細胞、上頸神経節細胞双方において ATF3 と同様の効果を持つことから、Hsp27 が ATF3 下流において Akt を活性化し、神経細胞死を防御、神経突起伸長を誘導していることが示唆された。更に In situ Hybridization 及び免疫染色の結果から、舌下神経損傷—再生時においても ATF3、Hsp27 の双方の発現活性化と局在の一致がみられ、ATF3 による発現制御が神経再生に深く関与している可能性が示唆された。

さらに、免疫沈降—イムノブロット法による解析の結果、ATF3 が JNK/SAPK により活性化を受ける c-Jun と結合していることが解った。また、ATF3 と結合出来ない Leucine Zipper Domain 欠損型 c-Jun (c-Jun223NLS) の過剰発現は ATF3 により引き起こされる Hsp27 の転写活性を阻害した。これらの結果より ATF3 が JNK/SAPK 下流において、c-Jun とヘテロダイマーを形成して Hsp27 プロモーター領域に結合し、Hsp27 の転写を活性化しているこ

とが示唆された。

[ 総 括 ]

今回の解析により、ATF3はJNK/SAPK下流においてc-Junと結合してHsp27の転写およびAktを活性化し、細胞死防御と神経突起伸展作用を持つことが解った。Hsp27はcytosome Cに結合してCaspase Cascadeを阻害することや、Aktと結合してその活性化またはリン酸化の維持に深く関与する可能性が示唆されている。これらの結果からHsp27が神経保護作用を持つ分子シャペロンとして細胞のストレス耐性に重要な役割を持つと考えられる。一般に神経損傷や、神経疾患におけるJNK~c-Jun経路は細胞死を誘導すると知られているが、ATF3の発現はc-Junをはじめとする転写因子のダイマー形成に影響を与えて下流遺伝子の発現変化を起し、Hsp27などの遺伝子発現を促進することによって細胞死が回避されたり突起伸展が引き起こされると考えられる。

論文審査の結果の要旨

CREB/ATFファミリーメンバーの一つである転写因子ATF3は、生体内において様々なストレスに関与するimmediate-early genesとして知られ、神経系においても神経損傷時に発現が誘導されることが報告されている。今回、アデノウイルスベクターを用いてATF3遺伝子をPC12細胞、及び上頸神経節細胞に遺伝子導入した結果、JNKの活性化によって誘導される細胞死を阻止し、神経突起伸展を促進することが明らかになった。このとき細胞内では細胞死阻害活性を持つことが知られるシャペロン分子Hsp27の発現上昇と、同じく細胞死阻害活性、及び突起伸展作用を持つAktのリン酸化が促進されており、ATF3がJNK下流においてHsp27、Akt双方の経路を活性化して細胞死防御、突起伸展を促すことが示唆された。さらにATF3はJNKによりリン酸化され活性化するc-Junとヘテロダイマーを形成することが明らかになった。ATF3の発現はc-Junなどの転写因子による通常のダイマー形成に影響を与え、下流遺伝子の発現変化を起し、それにより細胞死が回避されたり突起伸展が引き起こされた可能性が考えられる。この遺伝子発現制御機構についての解析は、転写因子に注目し、今まで知られていなかった機能を解明することにより新たな神経温存、再生の経路を提示している。この結果は神経研究に有益な進展をもたらす可能性が考えられる。さらに、著者は研究内容および意義を深く理解し、論文を作成したと考えられる。よって、上記の論文提出者が博士(医学)の学位授与に値すると認める。