

J-S5-5

c-myc タンパク質のリン酸化と機能発現

○有賀寛芳、根岸洋一、Ivo Galli、有賀（井口）早苗
（北大、薬）

細胞性癌遺伝子、c-myc は、癌細胞で強く発現しているのは勿論だが正常細胞でも発現しており、細胞増殖とくに細胞周期の移行に関与する基本的に重要な遺伝子として考えられている。この発現制御の異常が細胞癌化などの疾患をもたらすと考えられる。c-myc 遺伝子は3つのエクソンを持ち、第2、第3エクソンが核内に極在する分子量64、000リン酸化されるタンパク質をコードのしており、第1エクソンには転写プロモーターが存在している。近年、我々はc-myc タンパク質の機能は、c-myc タンパク質は細胞DNA複製開始部位に結合し、細胞DNA複製を開始させる。また、エンハンサー結合タンパク質として転写プロモーター活性を促進させることを見いだしてきた。c-myc 遺伝子自身に関していえば、c-myc タンパク質は第1エクソン上流領域に結合し、そこはDNA複製開始部位であると同時に転写エンハンサー部位であった。更に、この領域を詳細に検討したところ、c-myc タンパク質のDNA結合には7塩基が必要であり、転写エンハンサー、DNA複製にはこの領域を含むそれぞれ10、21塩基対が必要であることが判明した。

また、c-myc 遺伝子自身の発現にはc-myc タンパク質が必要であり、この活性にはc-myc タンパク質のC末近傍（ロイシンジッパー、DNA結合部位が存在する）が必要であることが判明した。現在、c-myc タンパク質上の機能部位の同定を行っている。

一方、TPAなどで細胞を刺激するとc-myc の発現が起こり細胞増殖が誘導される。TPAなどはc-キナーゼを活性化することが知られており、この経路を介したc-myc タンパク質の活性化の可能性が考えられていた。

c-myc タンパク質結合領域を含む21塩基対オリゴヌクレオチドを使ったバンドシフト法によりDNA-タンパク質結合実験を行うと移動度の違うA,B,Cのバンドが見られる。この内、Cのバンドはmyc-myc 2量体、A,Bはc-myc タンパク質と他のタンパク質との複合体より形成され则认为られる。脱リン酸化酵素を処理した核抽出物ではDNA結合能自体が若干弱まるが、主としてA,Bバンド（c-myc タンパク質との複合体）の形成が阻害された。更に、c-キナーゼの阻害剤で処理した細胞よりの核抽出物でも同様の結果がえられた。このことは、c-myc タンパク質のリン酸化がDNA結合と複合体形成に必要であり、リン酸化がc-キナーゼを介する可能性を意味している。現在、これを詳細に検討すると同時にリン酸化した形が転写、複製などにおいて活性化された形であるかを調べている。