

広仁会賞 第27回 土肥 由裕

題名：Bach1 inhibits oxidative stress-induced cellular senescence by impeding p53 function on chromatin

(Bach1 はクロマチン上で p53 の機能を阻害して酸化ストレス応答性細胞老化を抑制する)

要旨：

細胞老化とアポトーシスは重要なストレス応答性の癌抑制メカニズムであり、多くの場合癌抑制遺伝子 p53 と retinoblastoma を介して誘導されることが知られている。しかし、酸化ストレスによる p53 を介した細胞老化誘導を制御する因子に関する報告は無い。今回私たちは酸化ストレス応答性の転写因子 Bach1 (BTB and CNC homology 1) が p53 の転写活性を阻害して酸化ストレスによって誘導される細胞老化を抑制することを明らかとした。

まず遺伝子的解析を行った。Bach1 ノックアウト (KO) マウスから調整した MEF (murine embryonic fibroblast) の解析から、Bach1 KO MEF では酸化ストレス応答性の早期老化誘導が亢進していることを突き止めた。また p53/Bach1 ダブルノックアウトマウスから調整した MEF を用いて、この Bach1 KO MEF における早期老化現象は p53 経路を介していることも明らかとなった。さらに Bach1 KO MEF と野生型 MEF を用いたマイクロアレイ解析により、Bach1 が一部の p53 標的遺伝子発現を抑制することを突き止めた。これらの結果より、Bach1 は何らかのメカニズムを用いて p53 の転写活性を阻害することで、酸化ストレス応答性の細胞老化を抑制することを示していた。

このメカニズムを解析するため、生化学的解析として Bach1 複合体精製した。その結果、Bach1 と p53 は複合体を形成し、その複合体には HDAC (histone deacetylase) 1、N-CoR (nuclear co-repressor) などが含まれていることが明らかとなった。さらにこの複合体は p53 標的遺伝子のプロモーター上に複合体として動員されており、ヒストン H4 のアセチル化レベルを制御して p53 の転写活性を調節している可能性を見いだした。