

## 一般演題抄録

I-2 遺伝子 *Tspo* の発現制御メカニズムの解明○下山 修司<sup>1,2)</sup> 古川 智範<sup>2)</sup> 小瀧 佳輝<sup>2)</sup> 中村 和彦<sup>1,3)</sup>  
上野伸哉<sup>2)</sup>(弘前大学大学院医学研究科附属子どものこころの発達研究  
センター<sup>1)</sup> 同 脳神経生理学講座<sup>2)</sup> 同 神経精神医学講座<sup>3)</sup>)

18 kDa translocator protein TSPO は、脳内炎症つまりミクログリアの活性化マーカーとして着目され、様々な脳神経疾患・精神疾患において PET 検査による炎症の可視化のターゲットとして利用されている。TSPO の発現量とミクログリアの活性化は正の相関関係にあるが、その因果関係や遺伝子発現の仕組みは不明である。そこで、古典的な炎症誘導剤であるリボポリサッカライド LPS とマウスミクログリア細胞株 BV-2 を用いて、*Tspo* 遺伝子発現調節メカニズムについて調べた。

はじめに、LPS 応答配列を調べるために各種データベース・予測ツールを用いて、*Tspo* プロモーターに結合しうる転写因子をピックアップした。その結果をもとに、各シスエレメントを徐々に欠損させたレポータージーンアッセイ用ベクターを製作した。各ベクターをトランスフェクション 48 時間後に 100 ng/ml LPS で 8 時間刺激すると、AP-1 結合部位を欠損させたベクターでは活性が有意に減少した。また、クロマチン免疫沈降法を行なった結果、AP-1 構成因子である c-Fos と c-Jun の結合量が LPS 刺激で増加していた。また、転写開始点近傍の GC-rich 領域では転写因子 Sp1 の結合量が増加しており、遺伝子発現を負に制御するヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1 は AP-1 を含むエンハンサー領域では結合量が減少するが、転写開始点近傍では変化が見られなかった。さらに AP-1 の関与を明らかにするために、RNAi を用いた c-Fos のノックダウン実験を行なった結果、LPS 誘導性の *Tspo* 遺伝子の発現誘導が減少したことより、AP-1 は重要な役割を果たしていることが明らかになった。

以上の結果より、LPS 存在下では HDAC1 がエンハンサー領域からはずれ、代わりに AP-1 がリクルートされてくるとともに、転写開始点近傍では Sp1 がリクルートされ、*Tspo* プロモーターが活性化していることが明らかになった。この一連の制御により *Tspo* の遺伝子発現が亢進していることがわかった。しかしながら、我々が行った *ex vivo* の実験系は疾患における状態とは異なることから、今後は炎症誘導や疾患モデルを用いて *Tspo* 遺伝子発現の制御メカニズムを明らかにするとともに、TSPO が疾患に与える影響を明らかにしていく予定である。