

論文審査の結果の要旨

氏名 岩本和也

本論文は4章からなり、第1章は中枢神経系の発生、分化に關与する転写因子 class III POU の概要について、第2章は class III POU 転写因子の一つである Brain-2 蛋白との相互作用によって下流の遺伝子発現に影響を及ぼす cofactor 群の探索について、第3章は第2章の Brain-2 cofactor の探索によって得られた FUS/TLS と Brain-2 との相互作用について、第4章は脊椎動物群における Brain-2 遺伝子の進化（アミノ酸リピートの獲得によって代表されるアミノ酸配列上の変化）がその cofactor 群との相互作用にどのような機能的影響を及ぼしたのかについて、述べられている。

転写因子群のアミノ酸配列を比較すると、DNA 結合ドメインはほぼ完全に配列が一致し機能が保存されてきている、転写活性化ドメインは生物分類群間で顕著な違いがある。哺乳類 class III POU では様々な種類の単一アミノ酸リピート構造が転写活性化ドメイン内に存在するが、下等脊椎動物ではこれらの構造が欠失している。転写活性化ドメインは様々な蛋白質と相互作用し、標的遺伝子群の発現を調節することが知られており、アミノ酸リピート構造の有無によって相互作用する蛋白質の種類や相互作用の様式が変化した可能性が考えられる。class III POU 転写因子の一つ Brn-2 はアミノ酸リピート構造の進化上の差異が最も顕著であり、哺乳類 Brn-2 のグリシン、グルタミン、プロリンの3種類のアミノ酸リピート構造は下等脊椎動物では全て完全に欠失している。そこで本研究では哺乳類 Brn-2 に着目し、以下の研究をおこなっている。

ヒト Brn-2 の転写活性化ドメインと相互作用する cofactor を探索し、その一つは FUS/TLS であることを明らかにした。また、Brn-2 のプロリンリピート構造を含む領域と FUS/TLS が相互作用することを明らかにした。FUS/TLS は EWS,

HTAFII68 と共に TET family を構成しているが、互いに排他的な関係で TFIID 複合体に存在する。しかし、Brn-2 は FUS/TLS とのみ強く相互作用し、EWS や hTAFII68 とはほとんど相互作用しないこと、また、FUS/TLS は Brn-2 の転写活性化能を上昇させる coactivator として働くが、EWS や hTAFII68 は Brn-2 の転写活性化能に影響を与えないこと、従って、哺乳類 Brn-2 は、FUS/TLS を含む TFIID 複合体を選択的に使用し転写制御を行っていることを明らかにした。

哺乳類において獲得されたアミノ酸リピート構造の進化的意義を考察するため、哺乳類 Brn-2 に存在するグリシン、グルタミン、プロリンの3種類のアミノ酸リピート構造を完全に欠失した人工 Brn-2、アミノ酸リピート構造の有無を除き哺乳類 Brn-2 と構造が非常に類似している両生類の Brn-2 ホモログ XLPOU3B を用いて、それらの転写活性化能を比較している。その結果、アミノ酸リピート構造の有無に関わらず、全ての人工 Brn-2 及び XLPOU3B は野生型哺乳類 Brn-2 とほぼ同じレベルの転写活性化能を示し、Brn-2 自身の転写活性化能は進化上一定のレベルで維持されてきたことが示唆された。また、プロリンリピート構造を欠失させた Brn-2 と XLPOU3B は FUS/TLS との相互作用が消失していた。しかし、グリシン、グルタミンリピート構造を欠失させた Brn-2 では、逆に相互作用の強さが増加しており、これらのリピート構造がプロリンリピート構造部位での相互作用に阻害的な影響を与えていることが考えられた。また、EWS、HTAFII68 とでは全ての組み合わせで相互作用が認められなかった。また、グリシン、グルタミンリピート構造を欠失させた Brn-2 では FUS/TLS のみが coactivator として働き、プロリンリピート構造を欠失させた Brn-2 と XLPOU3B に対しては FUS/TLS を含む TET-family の3者ともが coactivator としての活性を示すことが明らかになった。

以上の結果から、哺乳類 Brn-2 に特異的に存在するプロリンリピートの機能的意義が本論文によって初めて明らかにされた。

よって、博士（理学）の学位を授与できると認める。