

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 藁谷 正明

本研究は、多くの転写関連因子に存在するポリグルタミン配列に結合する転写補助因子の存在を考え、さらにそのようなポリグルタミン配列結合蛋白質が転写調節のみならず、ポリグルタミンの伸長が原因とされるポリグルタミン病の発病にも関与するのではないかと仮定して、two-hybrid system を用いてポリグルタミン配列に特異的に結合する蛋白質のクローニング及びその機能解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 脳特異的転写因子 Brn-2 のポリグルタミン配列(26 個のポリグルタミン繰り返し配列)に結合する分子の 1 つとして、新規蛋白質 PQBP-1(polyglutamine binding protein-1)を得た。PQBP-1 は、N 末端に WW ドメイン、中央部に 7 アミノ酸繰り返し配列及びアルギニン(R)/アスパラギン酸(D)あるいはアルギニン(R)/グルタミン酸(E)の 2 アミノ酸繰り返し配列からなる極性アミノ酸豊富領域、及び *Arabidopsis* からヒトまで種を超越して保存されている C 末端ドメイン(CTD)から構成される核蛋白であり、脳を含む全身臓器に、ubiquitous に発現している。
2. PQBP-1 は、培養細胞において、Brn-2 の神経特異的遺伝子に対する転写活性を抑制し、PQBP-1 の恒常的過剰発現細胞は、各種ストレスに対する脆

弱性の亢進が認められたことから、転写活性及び cell viability に影響を与えうる事が示唆された。

3. PQBP-1 の counterpart が、マウス及び *C. elegans* にも存在することが判明した。さらに、PQBP-1 の WW ドメインは、*C. elegans* からヒトまで、C 末端ドメイン(CTD)は、*Arabidopsis* からヒトまで種を超越して保存されている。
4. PQBP-1 の C 末端ドメイン(CTD)に結合する分子を two-hybrid system を用いてクローニングし、スプライシング関連因子である U5-15kD を得た。

以上、本論文は、ポリグルタミン配列に特異的に結合する新規遺伝子 PQBP-1 をクローニングし、その構造と発現分布及びその分子機能として、スプライシング、転写などの複数の核機能に関与することを明らかにした。

本研究は、転写関連因子におけるポリグルタミン配列の生理機能のみならず、ポリグルタミン病の発病機構を解明する手掛かりになると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。