

審査の結果の要旨

氏名 白石博久

本研究は、センチクバエ由来の新規な Rel/Ankyrin ファミリーの因子 SRAM の転写制御因子としての分子機能について解析したものである。

SRAM は、昆虫センチクバエ由来の誘導性生体防御因子であるセンチクバエレクチンやザルコトキシンの遺伝子 5'上流プロモーター領域内に存在する κ B 配列に特異的に結合する蛋白として同定されていた。修士課程において申請者は、SRAM が、Rel ファミリーの転写因子に特徴的な Rel ホモロジードメインと、Rel 因子を細胞質内に留めておくための抑制性ドメインである Ankyrin ドメインを同一分子内に有した状態で核に常在する、という新規な Rel 因子としての特徴を報告していた。

まず申請者は、培養細胞を用いた解析から、センチクバエレクチン遺伝子の κ B 配列がプロモーター活性に必須であることを示した。

次に申請者は、センチクバエ由来の培養細胞において、RNAi を用いて細胞内の SRAM の発現量を効率的に抑制できる系を確立し、この系を用いて、センチクバエレクチンやザルコトキシン遺伝子の発現に対する SRAM の影響を検討した。その結果、当初の予想に反して、既知の生体防御遺伝子の発現に SRAM が必須ではない事を明らかにした。

申請者は更に、サブトラクション法を用いて SRAM によって発現が制御され

る遺伝子群の同定を試みた。その結果、SRAM の発現を抑制した細胞と比較して、SRAM 発現細胞に選択的に発現している遺伝子を7個同定することに成功した。そして、これらの候補遺伝子のうち、キャラクターの判明した5つの遺伝子は全てハウスキーピング遺伝子としての特徴を有していることを明らかにした。これまで Rel ファミリーの転写因子は、誘導性の遺伝子の発現制御に関与すると考えられてきたが、申請者の報告は、Rel 因子 SRAM がハウスキーピング遺伝子を制御する転写因子であることを示唆した初めての知見である。

最後に、SRAM の生体内局在の解析から、SRAM が最終齢幼虫の殆どの組織において核に常在すること、また、消化管に顕著に発現するというところを見出し、個体においても、新規な Rel 因子としての特性を提示した。

以上、本研究は、昆虫由来の新規な Rel/Ankyrin ファミリーの因子 SRAM に着目し、SRAM が既知の誘導性生体防御遺伝子の発現には必須ではなく、ハウスキーピング遺伝子群の発現制御に機能すること、また個体においても特徴的な生体内局在を示すことを明らかにしたものである。このような転写因子に着目した研究はユニークであり、Rel ファミリーの転写因子の未知の機能やハウスキーピング遺伝子の発現制御機構の解析に新たな視点を与えるものであり、博士（薬学）に値すると判断した。