

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 宋 軍

本研究は、遺伝子の発現に関与している転写因子の機能を明らかにするため、多数の遺伝子の転写制御に関わっている転写因子MAZの遺伝子構造と転写制御の分子機構を解析し、下記の結果を得ている。

- 1、ヒトMAZゲノム単離同定し、MAZをコードする遺伝子のエクソン、イントロンの構成を解析した。ヒトMAZゲノム遺伝子は5'上流のプロモーター、五個のエクソン、四個のイントロン、3'非翻訳領域（UTR, untranslated region）から成り立っている。すべてのエクソンとイントロンの隣接部はエクソン/イントロン則のGT/AG則に一致した。ヒトMAZ遺伝子のプロモーターは典型的なハウスキーピング遺伝子（housekeeping gene）の特徴を持っている。即ち、G+C含量が高いこと、CpG ジヌクレオチド（dinucleotide）配列の頻度が高いこと、TATA box とCAAT box が存在しないこと、ATG開始コドンの上流の174ヌクレオチド（nt, nucleotide）の領域に多数の転写開始点が存在することを明らかにした。
- 2、ヒトMAZ遺伝子の発現を解析した。MAZ遺伝子はほとんどの組織において発現が確認された。mRNAのサイズは2.7 kbで、60 kDaの蛋白質をエンコードする。蛍光標識法（FISH, Fluorescent *in situ* hybridization）によってヒトMAZ遺伝子を染色体の16番のp11.2領域に同定した。
- 3、MAZプロモーターの解析（CAT assay, chloramphenicol acetyltransferase assay）によっ

てMAZ 遺伝子のベータプロモーターをnt -383 から +259までの領域に同定した。

更にMAZ 遺伝子のプロモーターのnt -383 から -334までの領域に対称的なモチーフがMAZ 遺伝子の発現に非常に重要であることを発見した。

4、転写因子Sp1と MAZがMAZ遺伝子のプロモーターの同一のシスーエレメント (*cis-element*)に結合すること、両者はDNA結合エレメントを共用していることも判明した。本研究では、隣接する二つのジンクフィンガーがDNA結合に重要であることを明らかにした。即ち、Sp1は2番と3番のジンクフィンガーが、MAZは3番と4番のジンクフィンガーがDNA結合に必須である。

5、ヒトMAZ遺伝子はSp1によって抑制され、MAZ自身によっても自己抑制される。MAZの自己抑制には、主としてヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs, Histone deacetylases) が関与し、MAZはHDACをリクルートして、プロモーターの活性を抑制する。一方、Sp1の場合はおもにDNAメチル転移酵素1 (DNMT1, DNA methyltransferase 1) が関与し、Sp1はDNMT1をリクルートして、MAZプロモーターの活性を抑制する。

以上、本論文はヒトMAZ遺伝子の解析をして、遺伝子の構造や発現パターンを明らかにし、MAZプロモーター上の同一のシスーエレメントに結合できる転写因子Sp1とMAZが各々、別々のヒストン或いはDNAの修飾因子群をリクルートすることによって、ヒストンの脱アセチル化や、DNAのメチル化を介して同じ遺伝子の発現抑制に関与していることを解明した、転写因子のネットワークの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。