

論文の内容の要旨

論文題目 転写統合装置 CBP に結合する核内因子の探
索とその機能解析—軟骨細胞 cDNA library
のスクリーニングから

指導教官 中村耕三教授

東京大学大学院医学系研究科

平成11年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

廣瀬 拓司

変型性関節症 (OA) は最もよく見られる関節疾患で、その原因は主に物理的ストレスとされているが、軟骨細胞自体に由来する遺伝的、細胞病理的原因も存在すると思われる。本研究は真核細胞転写の統合装置として働く CBP と相互反応する軟骨細胞内因子を探索する事で軟骨細胞の分化、増殖のメカニズムの一端を解明しようとしたものである。CBP を bait としたヒト軟骨細胞 cDNA library の yeast two-hybrid screening によりクローニングされたいくつかの核内因子の内、細胞周期制御蛋白 p34^{SEI-1} に注目しその機能解析を行った。p34^{SEI-1} と CBP の結合は *in vitro*, *in vivo* 双方で確認され、その結合部位が調べられた。生細胞内でも p34^{SEI-1} と CBP が核内で共局在していることが示された。p34^{SEI-1} は E2F 転写を活性化して細胞周期回転を促進する事が知られているが、本研究では CREB 系転写への影響を CRE-LUC reporter assay で検討し、p34^{SEI-1} は CREB

系転写を強く抑制する事が分った。またこの抑制作用は CBP との結合に基づく事が示唆された。CREB シグナルへの影響、細胞周期制御機能の両面から p34^{SEI-1} が軟骨細胞の分化、増殖に関わる可能性が示唆された。