

## 審査の結果の要旨

氏 名 廣瀬 拓司

本研究は真核細胞の転写制御において中心的役割を果たすコアクチベーター CBP に結合する新規の核内因子の同定を試みたものである。具体的には、軟骨細胞 cDNA ライブラリーから yeast two-hybrid 法にて CBP に結合する蛋白をクローニングし、その中で得られた細胞周期調節因子 p34<sup>SEI-1</sup> の機能解析を行っており、下記の結果を得ている。

1. ヒト軟骨細胞由来 cDNA ライブラリーより CBP 結合因子として p34<sup>SEI-1</sup> をクローニングした。
2. p34<sup>SEI-1</sup> と CBP の結合は GST pull down, 免疫沈降により *in vitro*, *in vivo* 双方で確認された。p34<sup>SEI-1</sup> 内の CBP 結合領域の同定も試みられたが、少なくとも p34<sup>SEI-1</sup> のアミノ酸 1~174 番の部分が CBP との結合に必要であることが示唆された。蛍光免疫染色により p34<sup>SEI-1</sup> と CBP が核内で複合体を形成していることも確認された。
3. CRE-LUC reporter assay により p34<sup>SEI-1</sup> は CREB 転写に抑制的に働くことがわかった。また、この抑制作用が p34<sup>SEI-1</sup> と CBP の複合体形成に伴って起こり、CBP の C/H3 領域に p34<sup>SEI-1</sup> と RHA が競合的に結合することに起因している可能性が示された。

以上、本論文は CBP 結合因子として核内因子 p34<sup>SEI-1</sup> を同定した。p34<sup>SEI-1</sup> の細胞周期調節蛋白としての役割はすでに報告されていたが、CREB 転写への影響を検討したのは本論文が初めてである。本研究は細胞周期と遺伝子発現の調節機構の解明につながる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。