

転写伸長因子 S-II は RNA ポリメラーゼ II の伸長活性を促進する因子として見出された因子であり、酵母からヒトに至るまで広く存在している。また、多細胞生物では S-II は様々な組織に発現がみられる。S-II の機能するメカニズムとして RNA ポリメラーゼ II の転写中断を解除する機構が提唱されている。S-II の生体内機能を知る手がかりとして S-II 欠損酵母の解析、S-II と結合する因子の検索がなされており S-II 欠損酵母が通常条件下で生存、増殖可能であるが、6-アザウラシル、酸化ストレス感受性を示すことや、マウス S-II が組織特異的転写因子と結合することが見出されている。論文提出者はこれらの知見から多細胞生物において時期特異的、組織特異的に S-II が重要な役割を果たすのではないかと着目した。本研究は転写伸長因子 S-II の多細胞生物の発生過程における生体内機能を明らかにするため、発生工学的手法を用いて解析を試みたものである。論文提出者によって S-II 遺伝子欠損マウスが初めて作出され、下記の結果が得られた。

1. S-II 遺伝子のエクソン 4 を欠失させたターゲティングベクターを作製し、ES 細胞に導入し、相同組換え法により heterozygous S-II 遺伝子欠損マウスを作出した。
2. heterozygous S-II 遺伝子欠損マウス同士の交配により homozygous S-II 遺伝子欠損マウスが得られるか解析し、S-II 遺伝子欠損マウスは胎生中期に致死することを見出した。また、致死時期のマウス形態の観察より肝臓の縮小を見出した。
3. 主に造血を担っている胎生中期での肝臓が、野生型と比べて S-II 遺伝子欠損マウスにおいて縮小している点に注目して、論文提出者は欠損マウスが造血異常を示すか否かを解析し、末梢血血球中の無核成熟赤血球の減少を見出した。無核成熟赤血球は成体型造血により産生されると考えられ、また、成体型造血異常により胎生中期に致死になる知見などから考え合わせると、S-II は胎仔肝での成熟赤血球産生に必要であることを意味している。
4. 造血における S-II の分子機構を知るために S-II 遺伝子欠損によって発現が変化する遺伝子の同定を行い、赤血球特異的遺伝子を含む複数の遺伝子群を得た。見出した赤血球特異的遺伝子は肝臓における成体型赤血球産生に関わるものであり、これは S-II 欠損マウスにおいてみられる成体型赤血球が減少する結果と矛盾しない。一方、肝細胞の α -fetoprotein や albumin の遺伝子発現には差がみられないことや、赤血球特異的遺伝子でも発現に差がみられないものがあることを見出し、赤血球分化時における遺伝子発現に異常を来しているとの示唆を示した。さらに DNA 修復遺伝子やストレス応答遺伝子、多数の機能未知遺伝子の発現変化を見出し、赤血球系以外の遺伝子発現への S-II の機能を示唆した。
5. S-II 遺伝子欠損マウスにおいて発現が変化している遺伝子群の中でもその

減少が成体型造血に影響を及ぼす遺伝子(EKLF:erythroid Kruppel-like factor 1,EP0r: erythropoietin receptor)に注目して、その遺伝子発現を解析した。EKLF,EP0r とともに野生型に比べてS-II 欠損個体肝臓での遺伝子発現が減少しており、また、EKLFにより発現が制御される α -globinの発現の減少を見出した。さらに成体型ヘモグロビンを構成する α と β -globin タンパク質の量比に偏りが生じ、 β -サラセミア様症状を引き起こしていることを見出した。

以上、本論文ではS-II 遺伝子欠損マウスを作出し解析した結果、S-II が発生に必須な役割を持つことを初めて明らかにした。さらに赤血球産生へのS-II による関与という全く新しい機能を提唱した。このことから本研究は転写伸長因子S-II の生理機能の解明に貢献すると考えられる。多細胞生物では組織に特異的な遺伝子が転写の伸長段階で制御を受けることが見いだされており、これらの遺伝子の発現にS-II といった転写伸長因子を介した発現制御機構が存在すると考えられる。さらに、本研究を契機にして造血における転写伸長段階で制御のメカニズムが解明されることが期待され、造血疾患の発病機構の解明に役立てることができると考えられる。従って博士(薬学)の学位に値するものと判断できる。