

## 論文の内容の要旨

論文題目 「癌抑制遺伝子 p53 の転写制御に関する研究」

氏名 金城 聖文

細胞は、一定のバランスでホメオスタシス(恒常状態)を維持しながらも、一方で、外部の刺激に応答して、その状態を変化させるという、しなやかな性質を持つ。細胞のこうした生命活動は、その多くが遺伝子発現の変化によってもたらされ、これを精緻にコントロールする、複雑な転写制御機構によって維持されている。哺乳類細胞においては、遺伝子発現を正、または負に制御する転写因子が多数存在していることが知られ、こうした転写因子が、遺伝子のプロモーター領域のどこに結合するかが転写制御研究の中心であった。しかし、最近の網羅的 ChIP-chip 解析により、転写因子結合部位の多くが、いわゆる遺伝子プロモーター領域に限らず、広くゲノム領域全体に渡って存在していることが明らかとなってきた。ゲノムの各領域において、転写因子はどのような役割をもっているのか。転写因子の、こうした非従来型結合の役割を調べるため、ヒト ENCODE 領域(ヒトゲノムの約1%)における、p53 結合部位、並びにヒストン H3、H4 修飾領域を観察し、その結果生じる遺伝子発現変化との相関を調べることにした。

一定の閾値を満たす、p53 結合部位、及びヒストン H3、H4 アセチル化部位、ヒストン H3 ジメチル、トリメチル化部位は、それぞれ 40、512、416、541、275 箇所存在することが分かった。p53 結合部位においては、高い割合で p53 結合コンセンサス配列が見られ、半数以上の領域において、ヒストンアセチル化が同時に観察された。p53 結合部位を RefSeq 遺伝子構造に基づいて、5' UTR 上流 5kb、第一イントロン、その他イントロン、エクソン、3' UTR 下流 5kb、非遺伝子領域の 6 つに分類したところ、領域毎にヒストンアセチル化率が異なることが分かった。また、各 p53 結合部位における p53 濃縮率を定量的 PCR によって定量したところ、領域毎に差があることが分かった。こうした結果は、p53 結合部位が、ゲノム領域毎に機能的多様性を持つことを示唆する。特に、5' UTR 上流 5kb、3' UTR 下流 5kb においては、ヒストン H3、H4 共にアセチル化が観察され、5' UTR 上流に結合する際には遺伝子発現は増加し、3' UTR 下流に結合する場合には遺伝子発現は減少する傾向が認められた。

これらの結果から、p53 結合は遺伝子プロモーター領域外においても何らかの機能を担い、ゲノム領域毎に機能的多様性を持つことが示唆される。特に、遺伝子の 5' UTR 上流、3' UTR 下流における結合は、遺伝子発現調節との関係において重要な役割を果たしている可能性がある。