

審査の結果の要旨

氏名 久田哲也

本研究は、核内タンパク HEXIM1 の高等生物における遺伝子発現制御機能について解析を行ったものである。HEXIM1 は、遺伝子転写伸張反応において重要な RNA polymerase II の C 末端のリン酸化活性を制御する positive transcription elongation factor b (P-TEFb) と複合体を形成し、その活性を抑制する。しかし、HEXIM1 の細胞内における分子数は P-TEFb のそれに比べて過剰であると推定され、HEXIM1 は P-TEFb 以外の経路を介して転写を調節することが示唆される。そこで、HEXIM1 結合タンパクを網羅的に解析し、HEXIM1 のはたらきを明らかにすることを試み、下記の結果を得ている。

1. 核タンパク HEXIM1 は GR と RNA 非依存性に、HEXIM1・7SK snRNA・P-TEFb とは異なる様式で複合体を形成する可能性が示唆された。
2. HEXIM1 は中央の塩基性アミノ酸に富む NLS の領域を介して、GR は C 末端側の LBD の領域を介してそれぞれ相互作用することが明らかになった。
3. HEXIM1 の発現量によって、グルココルチコイド応答性遺伝子発現はレシプロカルな制御を受けることが示された。
4. HEXIM1 は核内において GR と TIF2 の相互作用を阻害すること、TIF2 とは異なる様式で GR と共局在様式を示すことから、HEXIM1 は P-TEFb 抑制による転写伸張反応の抑制と、GR とのタンパク-タンパク相互作用を介した転写開始前における抑制の2つの経路で GR 依存性転写を抑制することが考えられた。

5. HEXIM1 に GR が結合すると HEXIM1 と 7SK snRNA の結合が阻害されることから、HEXIM1 の NLS において GR と 7SK snRNA と排他的に結合し、この独立した2つの因子のもつ制御機構のクロストークを果たしている可能性が考えられた。

以上、本論文は核タンパク HEXIM1 が、P-TEFb 阻害による機構に加え、GR とのタンパク-タンパク相互作用を介した機構を介して GR 依存性遺伝子発現を制御することを明らかにした。また、GR が HEXIM1 と結合することで、HEXIM1 による P-TEFb 阻害が解除される可能性を示唆した。本研究は、核タンパク HEXIM1 の新しい遺伝子発現制御機構を解明するとともに、GR による RNA polymerase II 依存性転写に及ぼす影響の可能性を示唆するものであり、高等生物における遺伝子転写制御機構の解明について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。