

氏名	ユン 尹	ハン 黄	ケン 金
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	医博第 2653 号		
学位授与の日付	平成 15 年 9 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻		
学位論文題目	The SR-related Protein, TAXREB803/SRL300 Is an Important Cellular Factor for the Trans-activational Function of HTLV-Tax (SR-ファミリータンパク質, TAXREB803/SRL300 は成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) がコードする Tax の転写活性化機能を促進する)		
論文調査委員	(主査) 教授 内山 卓	教授 速水 正憲	教授 下遠野 邦忠

論 文 内 容 の 要 旨

成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) はウイルス自身の遺伝子に加え、感染細胞内で種々の細胞遺伝子の転写を制御する遺伝子 Tax コードをしておりその機能は HTLV-I 感染細胞の不死化に重要な働きをする。Tax は HTLV-I ゲノムの LTR (long Terminal Repeat) からの転写を活性化するが、その際に LTR 内に存在する cyclic-AMP responsive element (CRE) と相同性の高い配列を含む、Tax-responsive element (TxRE) がシス因子として機能する。TxRE は CRE と比べて 3'-末端に GC に富んだ配列をもち、この配列がないと Tax による LTR からの転写は活性化されない。これまでの研究から、Tax による LTR からの転写活性化には、GC-豊富領域に相互作用した Tax が TxRE の別の領域に結合した CRE-結合タンパク質 (CREB) や CREB-結合タンパク質 (CBP) などと会合する結果 TxRE 依存的な転写を活性化するといわれているが、活性化の分子的な機構には不明な点が多い。そこで、Tax による HTLV-I 遺伝子の転写活性化機序を明らかにするために TxRE に結合する細胞性因子をスクリーニングし、TxRE の GC-豊富領域に結合する新規細胞性因子、TxRE-結合タンパク質 (TAXREB803) を単離した。

TAXREB803 は 2,752 アミノ酸で構成されており、arginine/serine (RS) モチーフを多く含む SR ファミリータンパク質であった。SR ファミリータンパク質の多くはスプライシングなど転写後修飾に関与するものが多いが TAXREB803 にはそのような機能は認められなかった。

以下に、TAXREB803 による Tax の転写活性化能に及ぼす影響について調べた。まず、HTLV-I LTR プロモーターの下流にフシフェラーゼ遺伝子を繋いだレポータープラスミドを用いて Tax に対する転写活性化能への効果を調べたところ、TAXREB803 は Tax による LTR からの転写活性化を強く増強した。その作用は CRE プロモーターのみを持つレポータープラスミドでは観察できなかったことから TxRE の GC-豊富配列の存在が重要であると考えられた。また、細胞内での TAXREB803 と Tax との細胞内局在が一致すること、および TxRE の転写複合体には TAXREB803 も含まれていることを *in vitro* と *in vivo* の実験で確認した。HTLV-I 感染により不死化した MT-2 細胞においても同様のことが確認された。さらに small interference-RNA (siRNA) 用いて内在性の TAXREB803 の発現を抑制した細胞においては Tax による HTLV-I LTR プロモーターに対する転写活性化が強く阻害されたことから、Tax による転写活性化に TAXREB803 が生理的な条件下で重要な役割を果たしていることが明らかになった。

以上の結果は、TAXREB803 が HTLV-I コードされている転写制御因子、Tax と会合し Tax の転写活性化を増強させることにより HTLV-I 遺伝子の発現、および細胞の遺伝子発現制御に関わっている可能性が示唆されたものであり、これらの研究成果は HTLV-I による発がんの機序の解明と予防及び治療に関する研究に役に立つと期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) が産生する Tax はウイル

ス自身のプロモーター (LTR) 以外に細胞の種々の遺伝子の転写制御に関わるが、その分子機構については不明な点が多い。

本研究は HTLV-1 LTR からの Tax による転写活性化の機構を明らかにする目的で実験を行った。LTR には Tax 依存的なエンハンサー (TxRE) が存在し、その中にある cyclic AMP responsive element (CRE) と相同な配列が Tax 依存的な転写制御に重要な働きをしていると考えられている。しかし、CRE 配列をプロモーターに持つ他の遺伝子に対して Tax の転写活性は低い。そのために申請者は TxRE 内に存在する CRE 以外の配列の重要性を考え、そこに結合する細胞側の因子、TAXREB803 (以下 TR803 と略) を同定した。TR803 は TxRE の C 端側に存在する GC に富む配列に会合する。次に TR803 が Tax 依存的な転写活性を強く促進することを見出した。その原因を解析し以下のことを明らかにした。(1) TR803 が Tax と会合すること、(2) TR803 は LTR 上に転写因子 CRE-binding protein (CRBE) をリクルートすること、及び (3) TxRE 内の GC に富む配列を除くと TR803 は Tax による HTLV-1 LTR からの転写制御に重要な働きをしている可能性が示唆された。

以上の研究は HTLV-1 による発がんの機序の解明と予防及び治療に関する研究に貢献しウイルス学、腫瘍学に寄与するところが多い。

従って本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成15年9月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。