

氏名(本籍)	いわせしげき 岩瀬茂樹 (埼玉県)		
学位の種類	博 士 (学 術)		
学位記番号	博 甲 第 4013 号		
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	<b>Functional Roles of Transcriptional Corepressor BHC80</b> (転写コリプレッサー BHC80 の機能解析)		
主 査	筑波大学教授	農学博士	馬 場 忠
副 査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳 澤 純
副 査	筑波大学教授	農学博士	小 林 達 彦
副 査	筑波大学教授	農学博士	深 水 昭 吉

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

多細胞生物個体は、機能が特化したさまざまな細胞種からなるが、これらの細胞のアイデンティティーは単一ゲノムからの遺伝子発現の相違によって維持されている。近年、この細胞特異的遺伝子の発現制御を担う因子として、BHC (BRAF-HDAC Complex) とよばれるコリプレッサー複合体が単離・同定された。BHC はヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1, ヒストン脱メチル化酵素 LSD1, および PHD フィンガータンパク質 BHC80 を含む 6 つのタンパク質で構成され、NRSF (Neuron-Restrictive Silencer Factor) と協調して、非神経細胞での神経特異的遺伝子の発現を抑制することが示唆されている。しかし、個々の構成成分の複合体内での役割や細胞機能における重要性は不明である。本研究では、BHC80 に焦点を当てて、その機能を詳細に調べることで、多細胞生物の遺伝子発現制御に関する新たな知見を得ることを目的とした。

BHC80 は、PHD フィンガードメインを含む C 末端側の領域で BHC を構成するすべてのタンパク質と結合した。さらに、この C 末端領域は転写抑制活性に必要であったことから、BHC80 は BHC 形成の足場として働くことが示唆された。しかし、BHC80 欠損マウスは NRSF 欠損マウスが胎生致死であるのとは対照的に、胎生期の発生は正常であり非神経組織の発達にも顕著な異常をもたなかった。一方で、神経特異的遺伝子のひとつであるシナプシン I が、BHC80 欠損マウスの肺だけで異所的に発現をしていた。これらのことから、BHC80 は NRSF を介した転写抑制に部分的に関与するものの、決定的な因子ではないことが示唆された。

NRSF とは異なり、BHC80 は神経細胞と雄性生殖細胞に豊富に存在していた。その結果は、BHC80 が NRSF を介した転写抑制とは別の機能を有していることを示唆している。また、BHC80 欠損マウスは母乳の吸引が不十分で生後 1 日以内に死亡した。新生児は、出生時に胎盤からの栄養補給の遮断を初めとする急激な環境変化に対応しなければならない。この哺乳類特有の発生段階で BHC80 が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

## 審査の結果の要旨

転写コリプレッサー複合体 BHC に含まれる BHC80 は、PHD フィンガーモチーフを含む核タンパク質である。BHC は NRSF によって DNA 上にリクルートされることにより、非神経細胞において神経特異的遺伝子の転写抑制を担うことが報告されている。BHC の構成タンパク質である HDAC, LSD1 および CoREST に関してはその機能が詳細に調べられているが、BHC80 に関しては不明な点が多く残されている。

本研究では、BHC80 の構造と機能についての解析を試みている。その結果、少なくともマウスでは構造の異なる 6 種類の選択的スプライシングアイソフォーム (BHC80-1 から BHC80-6) が存在し、HDAC への結合性の違いなどから異なる生体内機能を持っている可能性を提唱している。また、BHC80 が BHC 形成の足場となることを生化学的見地から示唆した。さらに、BHC80 欠損マウスを解析することによって BHC80 が新生児の発育に重要な役割を担っていることを明確にしており、BHC の構成成分の中で初めてその生物学的重要性を明らかにした。

これまで明確になっていなかった BHC80 の機能について、それらの構造や機能がある程度明確にした点は十分に評価できるが、それらの普遍的な最終結論を得るまでには至っておらず、今後に残された課題も少なからずある。しかし、研究自体は非常に注意深く行われているため十分な信頼性を有しており、当該研究分野の発展に貢献したと判断できる。

よって、著者は博士 (学術) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。