

氏名	中 川 雄 公
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1650号
学位授与の日付	平成9年3月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系病態分子生物学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	cDNA cloning, sequence analysis and expression of a mouse nuclear 44 kDa protein copurified with DNA repair factors for acid-depurinated DNA (DNAの塩基欠落部位修復因子とともに精製されたマウス44kDa核タンパク質のcDNAクローニング, 一次構造解析および発現)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 難波 正義 教授 二宮 善文

学位論文内容の要旨

透過性マウス腹水肉腫細胞の塩抽出液からDNAの塩基欠落部位修復因子 (APEXヌクレアーゼ等) を精製する過程で挙動をとともにし、塩基欠落部位修復を支持する可能性のあるタンパク質として44 kDaの核タンパク質を高度に精製した。精製タンパク質の部分アミノ酸配列を決定し、その情報をもとにマウスのcDNAライブラリーから当該cDNAをクローニングし、その塩基配列を決定した。本cDNAのサイズは1.7 kbで、394個のアミノ酸からなる分子量43,698 (44 kDa) のタンパク質をコードする単一コード領域が認められた。本cDNAのコード領域をpET系プラスミドに挿入して発現系を構築し、大腸菌で発現して組換え44 kDaタンパク質を得た。必要な転写後修飾がなされていないためか、大腸菌で発現した本タンパク質は塩基欠落部位修復を支持しなかった。データベースを検索した結果、本タンパク質は「マウスの増殖細胞特異的タンパク質p38-2G4」として最近報告されたものと酷似していた。このp38-2G4では本44 kDaタンパク質のN末53アミノ酸が欠失しており、p38-2G4はtruncated formと推定された。ノーザンハイブリダイゼーション法で当該mRNAを検索した結果、主要転写産物は1.8 kbで、増殖組織のみならず脳 (8週齢) のような非増殖組織でもその発現が認められた。本タンパク質の生理機能についてはさらに検討を要するが、本研究でタンパク質性状の一部解明、cDNAクローニング、発現などができたことによって、生理機能解明への重要な手がかりが与えられた。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究はマウス腹水肉腫細胞の抽出液から、DNAの脱塩基部位修復酵素APEXヌクレアーゼと挙動を共にする44 kDaの核タンパク質を高度に精製し、部分アミノ酸の配列からその全長cDNAを分離、解析したものである。このcDNAは約1.7 kbで394アミノ酸残基からなる分子量44 kDaのタンパク質をコードするが、大腸菌で発現させたものは元の精製標品で見られたDNA修復補完活性が見られなかった。このことの原因としては、翻訳後修飾等が関与することが考えられる。本タンパク質はマウスの増殖細胞特異タンパク質p38-2G4として最近報告されたものとほぼ同じであるが、それよりもN端側が53アミノ酸残基長い。また、酵母の湾曲DNA結合タンパク質p42とも全領域に渡って高いホモロジーが見られた。さらに、本遺伝子は調べたマウスの各臓器でかなり広汎に発現していた。

以上のように、本研究はp44に関する広範で徹底的な労作であり、ここで明らかになったp44の構造は今後本遺伝子産物のDNA修復や転写などの核機能における役割を解明するための重要な手がかりになるものとして評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。