

氏名	板東 哲哉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第2881号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Transcriptional regulation of a life-cycle dependent bidirectional promoter in <i>Caenorhabditis elegans</i> ( <i>C. エレガンス</i> における生活環依存性両方向性プロモーターの発現調節機構の解析)
論文審査委員	教授 香川 弘昭    教授 高橋 純夫    助教授 中越 英樹

#### 学位論文内容の要旨

両方向性プロモーターは、互いに逆向きの転写方向で存在する2つの遺伝子を共通のプロモーター領域により転写制御する調節機構であり、フアージ、細菌、ショウジョウバエからヒトまで普遍的に存在する。線虫 *C. elegans* の第V染色体上に位置する2つの遺伝子 *sth-1* (spermathecal expression gene) と *col-43* (collagen gene) は、1.3 kb 離れて逆向きの転写方向で存在する。*gfp* レポーター遺伝子を用いた両遺伝子の発現解析から、*sth-1* は4齢幼虫期以降に貯精嚢で発現する新規の親水性タンパク質を、*col-43* は耐性幼虫期の直前に上皮細胞で発現するクチクラ型コラーゲンをコードしていた。また *sth-1* のエンハンサーと *col-43* のプロモーターは重なっており、両遺伝子の発現は生活環に依存した両方向性プロモーターにより制御されていた。酵母 one-hybrid スクリーニングから、両遺伝子の上流領域に結合する因子として2種類のホメオボックス型転写因子 MAB-18 と CEH-14 を単離した。両遺伝子の遺伝子間領域に、類縁線虫 *C. briggsae* においても保存されたホメオドメイン結合配列を2カ所見出した。MAB-18 はホメオドメイン結合配列を含む 0.2 kb の領域に結合したが、CEH-14 は結合しなかった。RNA 干渉法を用いて MAB-18 や CEH-14 の機能を欠損させた場合や、2カ所のホメオドメイン結合配列に人為的に変異を導入した場合、*sth-1* の発現は変化しなかったが、*col-43* は貯精嚢で異所的に発現した。これらの結果は、MAB-18 と CEH-14 がホメオドメイン結合を含む転写調節領域に結合して *sth-1* の転写活性化の影響を遮断し、貯精嚢での *col-43* の発現を抑制することを示唆する。

他方、線虫ゲノムデータベースを検索し、全遺伝子の約30%にあたる2,582ヶ所の両方向性プロモーターを見出した。両方向性プロモーターが線虫においても保存され、効率的な転写調節を行っていることを初めて示した。これらの結果は、他生物ゲノムの遺伝子発現との関連やゲノムの進化を解析するのに有用である。

## 論文審査結果の要旨

互いに向かい合って位置する遺伝子の発現を調節する両方向性プロモーターは、ファージ、細菌、ショウジョウバエからヒトまで普遍的に存在する転写調節機構である。線虫 *C. elegans* の第 V 染色体上に位置する 2 つの遺伝子 *sth-1* (spermathecal expression gene) と *col-43* (collagen gene) は 1.3kb 離れて逆向きに転写されており、それぞれ新規の親水性タンパク質とクチクラ型コラーゲンをコードしている。*gfp* レポーター遺伝子を用いた両遺伝子の発現解析から、*sth-1* は 4 齢幼虫期以降に貯精囊で発現し、*col-43* は耐性幼虫期の直前に下皮細胞で発現することが明らかになった。また、*sth-1* のエンハンサーと *col-43* のプロモーターは重なっており、両遺伝子の発現は生活環に依存した両方向性プロモーターにより制御されていた。酵母 one-hybrid スクリーニングから、両遺伝子の上流領域に結合する因子として 2 種類のホメオボックス型転写因子 MAB-18 と CEH-14 を単離した。両遺伝子の遺伝子間領域に、類縁線虫 *C. briggsae* においても保存されたホメオドメイン結合配列を 2 カ所見出した。MAB-18 はホメオドメイン結合配列を含む 0.2kb の領域に結合したが、CEH-14 は結合しなかった。RNA 干渉法を用いて MAB-18 や CEH-14 の機能を欠損させた場合や、2 カ所のホメオドメイン結合配列に人為的に変異を導入した場合、*sth-1* の発現は変化しなかったが、*col-43* は貯精囊で異所的に発現した。これらの結果から、MAB-18 と CEH-14 がホメオドメイン結合を含む転写調節領域に結合して *sth-1* の転写活性化の影響を遮断し、貯精囊での *col-43* の発現を抑制すること示唆する。

他方、線虫ゲノムデータベースを検索し、全遺伝子の約 30%にあたる 2,582 ヶ所の両方向性プロモーターを見出した。両方向性プロモーターが線虫においても保存され、効率的な転写調節を行っていることを初めて示した。これらの結果は、他生物ゲノムの遺伝子発現との関連やゲノムの進化を解析するのに有用である。

以上の成果はゲノム遺伝子発現の解析に新しい知見をもたらしたので本学の学位記に照らして博士（理学）に値すると判定した。