

氏名	河野 真二
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 4210 号
学位授与の日付	平成 22 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	REGULATION OF DNA TOPOISOMERASE II $\beta$ THROUGH RNA-DEPENDENT ASSOCIATION WITH HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN U (HNRNP U) (RNA結合核タンパク質hnRNP UとのRNA依存的複合体形成によるDNAトポイソメラーゼII $\beta$ の機能制御)
--------	--

論文審査委員	教授 許 南浩 教授 松井 秀樹 准教授 大橋 俊孝
--------	----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

最近の研究成果から、DNAトポイソメラーゼ II $\beta$ (トポ II $\beta$ )が特定の遺伝子領域にターゲティングされることで、その遺伝子の転写活性化に寄与していることが示唆されている。このようなトポ II $\beta$ の作用部位選定には未知の制御因子が関与していると考えられる。我々は、細胞核内でトポ II $\beta$ と相互作用するタンパク質を探索し、hnRNP U/SAF-A/SP120を同定した。精製タンパク質を用いた再構成実験により、トポ II $\beta$ と SP120 が RNA 依存的に等モル比の複合体を形成し、細胞由来のポリ(A)RNA が複合体形成に関与していることを見出した。SP120 の C 末端 187 アミノ酸領域が RNA との結合、およびトポ II $\beta$ との結合に必須であった。SP120 はトポ II $\beta$ と複合体を形成することで、トポ II $\beta$ の酵素反応様式の変化を誘導し、RNA による阻害を消失させ、ターゲット DNA に滞在する時間を延長させた。また、細胞核内でのトポ II $\beta$ の安定性にも寄与していることが明らかになった。これらのことから、SP120 はトポ II $\beta$ と RNA 依存的に複合体を形成することにより、トポ II $\beta$ の酵素活性と細胞核内での安定性を制御していると考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

DNA トポイソメラーゼ II (トポ II) は DNA 2 本鎖の切断と再結合を行うことによって DNA のトポロジーを変化させる酵素であるが、近年、特定の遺伝子領域に結合して当該遺伝子の転写活性を調節する働きのあることが明らかにされた。河野君は特定の標的に向かう機構を明らかにするため、トポ II と結合するタンパク質を検索し、hnRNP U/SAF-A/SP120 を同定し解析した。トポ II と SP120 は RNA 依存的に等モル比で複合体を形成し、それには細胞由来 polyA RNA が関与していた。SP120 の C-末 187 アミノ酸領域が RNA との結合およびトポ II との結合に必須であった。SP120 はトポ II との複合体を形成することでトポ II の酵素反応様式を変化させ、RNA による阻害効果を抑制し、標的 DNA に結合している時間を延長させた。また細胞核内でのトポ II の安定化にも寄与していた。これらのことから河野君は、SP120 がトポ II と RNA 依存的に複合体を形成することにより、トポ II の転写活性制御という機能に貢献していると結論した。予備審査委員会は、本研究は膨大な実験に基づいてトポ II の転写活性制御機能という大部分未知の領域の解明に向けて大きな進歩をもたらしたものであり、その意義とインパクトは高く評価されるべきであると判断した。

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。