



Title	Regulation of the Transcriptional Activation of Human Heat Shock Factor2
Author(s)	吉間, 忠彦
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41288
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	吉間忠彦
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第14786号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Regulation of the Transcriptional Activation of Human Heat Shock Factor 2 (ヒト熱ショック転写因子(HSF2)の転写活性化機構の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 品川日出夫
	(副査) 教授 杉野明雄 教授 小川智子 助教授 牧野耕三

論文内容の要旨

高温、重金属、アミノ酸誘導体、アルコール、放射線などさまざまなストレスに対して、細胞は速やかに熱ショック蛋白質(HSP)の転写を活性化する。HSP遺伝子の転写を活性化する熱ショック転写因子(HSF)は、高等動物ではファミリーを形成しており、HSF1, 2, 3, 4が既知である。そのうち、HSF2のDNA結合活性は、マウスの発生、分化、精子形成の各過程において、またヒト赤芽球様細胞K562がヘミンによって分化誘導される際に観察される。しかしながら、HSF2はいつ、何のために、どの様なHSP遺伝子の転写を活性化するのかなど、その機能はこれまでほとんど未解明であった。

そこで本研究では、HSF2活性化の制御機構を調べる目的で、はじめにツーハイブリッド法によりHSF2と相互作用しうる因子を検索した。K562細胞や精巣由来ライブラリーをスクリーニングすることにより、核膜孔の構成成分であるヌクレオポリンp62と、精巣特異的な発現を示す新規な蛋白質(HSF2BP)の2種類の因子を単離した。両因子は、in vitro, in vivoにおいてHSF2と相互作用することが確認された。さらにそれらの相互作用が、p62のC末端領域やHSF2BPのN末端領域にそれぞれ存在するロイシンジッパー様配列と、HSF2の活性化に必須である3量体形成に必要なドメインとの間でなされることを明らかにでき、p62やHSF2BPのHSF2活性化への関与が示唆された。

さらに、HSF2の転写活性化領域やその制御に関与する領域を明らかにする目的で、一連のHSF2の欠失変異体をK562細胞に一過的に発現させ、それらの転写活性化能を調べた。解析の結果、転写活性化能を有する最小領域はHSF2のC末端(472~536残基)に位置していた。またこの転写活性化能は、この領域のN末端側に近接して存在する18アミノ酸(428~445残基)から成る配列によって、負の制御を受けていることが明らかとなった。さらにゲルシフトアッセイの結果から、この負の制御領域に結合する因子の存在する可能性が示された。この様に、HSF2の転写活性化ドメイン及びその活性化機構はHSF1の場合とかなり異なっていることが明らかとなった。しかしながら、HSF2自身の活性化に関わる、すなわち、ヘミン刺激への応答制御領域を同定することはできなかった。そればかりか、ヘミンで処理されたK562細胞において、従来想定されていたHSF2による転写活性化は観察されず、HSP遺伝子の転写は別の熱ショック転写因子であるHSF1によって活性化されていることが明らかとなった。

以上、本研究では、HSF2の活性化への関与が期待される2種類の因子の同定や、HSF2の転写活性化ドメインの解析とその負の制御機構の存在を示すことによって、また、ヘミンにより誘導されるHSP70遺伝子の転写活性化を担っているのはHSF2であるという、従来の仮説を覆す知見を得ることができ、HSF2の生理的役割の解明に向けて

寄与することができた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト熱ショック関連遺伝子の転写活性化において HSF2 の活性化機構への関与が期待される HSF2 相互作用因子 (p62, HSF2BP) の同定、HSF2 の転写活性化ドメインとその負の制御機構の解析、またヘミンによる HSP70 の転写活性化は HSF2 ではなく HSF1 が担っているとの解析結果を通じ、HSF2 の生理的役割の解明に寄与できた。

この研究業績は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。