

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41288">https://hdl.handle.net/11094/41288</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	よし ま ただ ひこ 吉 間 忠 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 4 7 8 6 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、HSF 1, 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、どのような 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 末領域や HSF2BP の N 末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。