

# ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I)Taxタンパクの構造と転写活性化機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/14931">http://hdl.handle.net/2297/14931</a>

学位授与番号	医博甲第1009号
学位授与年月日	平成3年9月30日
氏名	土屋晴生
学位論文題目	ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I) Taxタンパクの構造と転写活性化機構の解析
論文審査委員	主査 教授 松田 保 副査 教授 清木 元治 教授 原田 文夫 教授 福田 龍二

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

ヒトT細胞白血病ウイルスI型(human T-cell leukemia virus type-I, HTLV-I) 遺伝子のpx領域にコードされるTaxタンパクは、HTLV-I遺伝子の発現を転写レベルで活性化する。この際、末端繰り返し配列(long terminal repeat, LTR)内に存在する21塩基対の繰り返し配列がTaxタンパク依存性のエンハンサーとして機能する。現在までTaxタンパクとウイルスエンハンサーとの結合は検出されておらず、Taxタンパクによる転写の活性化機構は明らかにされていない。

本研究では、Taxタンパクと異種の転写因子である酵母GAL4タンパクのDNA結合領域との融合タンパク(GALTax)を作製し、この融合タンパクがGAL4タンパク結合配列に依存して転写を活性化しうること、すなわちTaxタンパクが転写活性化領域を持つ事を示した。次にGALTaxのTaxタンパクの部分に種々の欠失変異を導入したところ、GAL4タンパク結合配列に依存した転写活性化には、Taxタンパクのほぼ全領域(アミノ酸2番-337番)が必要であった。またこれらの欠失変異体のGAL4タンパク結合配列依存性の転写活性化能と、ウイルスエンハンサー依存性の転写活性化能とは良く相関した。一方で、C末端から41アミノ酸を欠失し、ウイルスエンハンサー依存性の転写活性化能を失った変異体、GALTax(2-312)は異種の転写因子であるヘルペスウイルスのVP16タンパクの転写活性化領域と融合する事によって、ウイルスエンハンサーに依存した転写活性化能を回復する。すなわちこの変異体は、転写活性化能を失ってもウイルスエンハンサーに対する特異性を保持していることが明らかになった。

以上の結果からTaxタンパクが、重複しているけれども独立して機能し得る二つの機能領域、転写活性化領域とエンハンサーに対する特異性を規定する領域とを持つことが示された。これよりTaxタンパクは、エンハンサーに結合する以前の細胞性転写因子に作用する修飾酵素やアロステリックなエフェクターとしてではなく、転写調節因子としてエンハンサー上で細胞性転写因子と複合体を形成して転写を活性化すると考えられる。

本研究は、Taxタンパクの構造および転写活性化機構を解明した点で、ウイルス学並びに白血病学の発展に寄与したと評価される。