

Epstein-Barrウイルス転写調節因子Zタンパクおよび細胞転写調節因子c-Fosタンパクの構造と機能解析

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	http://hdl.handle.net/2297/14874

学位授与番号	医博甲第987号		
学位授与年月日	平成3年3月25日		
氏名	吉崎 智一		
学位論文題目	Epstein-Barr ウイルス転写調節因子Zタンパクおよび細胞転写調節因子 c-Fos タンパクの構造と機能解析		
論文審査委員	主査	教授	古川 伀
	副査	教授	清木 元治
		教授	山本 健一

内容の要旨および審査の結果の要旨

Epstein-Barr ウイルス (EBV) はバーキットリンパ腫, 伝染性単核症, 上咽頭癌発生への関与が示唆されている。EBVは、初感染に引き続いて特定の宿主細胞内に潜伏感染し、各種の宿主側の要因によって複製サイクルに入る。EBVのBZLF1遺伝子は、EBV潜伏感染細胞に単独で発現させた場合にEBV複製サイクルを誘導することが可能な唯一の遺伝子であり、その構造と機能を明らかにすることはEBV潜伏感染状態から複製サイクル移行誘導の機序を解明するために重要と考えられる。最近、BZLF1遺伝子がコードするZタンパクと細胞転写調節因子であるAP-1ファミリー、とりわけc-Fosタンパクがそのアミノ酸配列において高い相同性を持つことが報告された。しかし、ZタンパクはAP-1ファミリーが同種もしくは異種二量体を形成するためのロイシンジッパー構造を持たない点でユニークである。よってZタンパクの構造と機能をc-Fosタンパクと比較検討することはEBVの増殖制御機構を解明するためにも重要であり転写調節因子の進化という点からも興味深いと考えられる。本研究ではBZLF1の各種欠失変異体及びZタンパクのDNA結合領域からN末端側とc-FosタンパクのロイシンジッパーからC末端側を結合したZFos融合タンパクを作製し転写活性化能をCATアッセイにより検索し、さらにこれらのタンパクのDNA結合様式についてはゲルシフトアッセイを用いて検索した。またこれらのタンパクと酵母転写因子Gal4のDNA結合領域との融合タンパクを作製し、Zタンパクおよびc-Fosタンパクの転写活性化領域についても検索を行った。その結果は以下のごとく要約される。

1) Zタンパクは、二量体を形成しTPA応答配列およびZ応答配列に結合し転写活性化能を示す。

2) Zタンパクは、明確なロイシンジッパー構造を持たないがDNA結合領域のC末端側に二量体形成に必要な領域を持つ。

3) Zタンパクの転写活性化領域はN末端133アミノ酸およびC末端88アミノ酸内に存在し、DNA結合領域のN末端側に隣接した領域に転写誘導に抑制的に働く領域を同定した。

4) Zタンパクのこれらの領域はc-Fosタンパクの非常によく対応する領域に存在する。

以上、本論文は転写調節因子としてのZタンパクの構造と機能を明かにしたもので、分子生物学およびウイルス学に寄与する価値ある論文と評価された。