

氏名	古田良平
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 5089 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 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	Genomic regions targeted by DNA topoisomerase II β frequently interact with a nuclear scaffold/matrix protein hnRNP U/SAF-A/SP120 (DNAトポイソメラーゼII β の標的ゲノム領域は、核スカフォールド/マトリックスタンパク質 hnRNP U/SAF-A/SP120 と高頻度に相互作用する)
--------	---

論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 竹居孝二 准教授 大内田 守
--------	---------------------------

学位論文内容の要旨

DNA トポイソメラーゼ II (トポ II) によるゲノム DNA の切断・再結合反応は細胞核内で重要な役割を果たしており、アイソフォーム β (トポ II β) は終末分化過程での神経関連遺伝子の転写誘導に必須である。これまでにトポ II β のゲノム上の作用部位は、核スカフォールド/マトリックス結合領域 (S/MAR) の近傍に存在することが報告されているが、この事実がどの程度まで一般化できるのか未だ明らかになっていない。本研究では、*in vivo* でトポ II β が標的とするゲノム DNA 断片をクローン化し、*in vitro* 結合反応で核スカフォールド/マトリックス画分および hnRNP U/SAF-A/SP120 との結合を検討した。その結果、トポ II β 標的 DNA のほとんどは SP120 とよく結合したが、核スカフォールド/マトリックスとの親和性の程度は広い範囲に分布した。また、トポ II β 標的領域は極めて AT-rich であるという特徴をもち、分化過程の神経細胞で発現する長い遺伝子に隣接する、遺伝子に乏しい長い遺伝子間領域 (遺伝子砂漠) に高頻度に位置していた。トポ II β 標的 DNA 断片は AT-rich であるだけでなく、A または T の連続配列モチーフ (A/T-patch) に富んでおり、核スカフォールド/マトリックスへの親和性は A/T-patch のカバレッジと正の相関を示した。これらの結果は、トポ II β と SP120 の標的領域 DNA への相互作用が、核スカフォールド/マトリックスとの位置関係を動的に調節しており、A/T-patch はこの過程を補助する配列モチーフであることを示している。

論文審査結果の要旨

DNA トポイソメラーゼ II β (トポ II β) は終末分化課程での神経関連遺伝子の転写制御に必須である。トポ II β のゲノム上の作用部位については、核スカフォールド/マトリックス結合領域の近傍に存在することは報告されているが、詳細は不明である。本研究は、*in vivo* でトポ II β が標的とするゲノム DNA 断片をクローン化し、*in vitro* 結合反応で核スカフォールド/マトリックス画分および hnRNP U/SAF-A/SP120 との結合を検討した。トポ II β 標的 DNA 断片は AT-rich であるだけでなく、A または T の連続配列モチーフ (A/T-patch) に富んでおり、核スカフォールド/マトリックスへの親和性は A/T-patch カバレッジと正の相関を示した。これらの結果は、トポ II β と SP120 の標的領域 DNA への相互作用が、核スカフォールド/マトリックスとの関係を動的に調節しており、A/T-patch はこの過程を補助する配列モチーフであることを示している価値ある業績であると認める。

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。