

論 文 内 容 要 旨

題目 Sustained expression of a neuron-specific isoform of the *Taf1* gene in development stages and aging in mice

(マウスの発育および老化段階における *Taf1* 遺伝子の神経細胞特異的アイソフォームの持続的な発現)

著者 Jamiyansuren Jambaldorj, Satoshi Makino, Batmunkh Munkhbat, Gen Tamiya

平成24年8月24日発行 Biochemical and Biophysical Research Communications 第425巻第2号

273 ページから 277 ページに発表済

内容要旨

TATA-box binding protein associated factor 1 (TAF1) 遺伝子産物は、RNA ポリメラーゼ II が介在する転写経路において、基本転写因子 transcription factor IID (TFIID) 複合体の最大のサブユニットとして知られており、幅広い生物種でその構造と機能が保存されていることがわかっていた。特に細胞周期や増殖にとって必須の転写因子のひとつであるとされ、哺乳類においても、培養細胞を用いた研究から TAF1 が細胞周期に関連したいくつかの遺伝子の発現を制御していることが示されている。一方、申請者らが見だし、遺伝性ジストニア DYT3 の原因遺伝子であることを報告した、TAF1 の神経細胞特異的なアイソフォーム (N-TAF1) は、神経細胞特異的な遺伝子発現制御を担っており、その破綻が神経細胞死を引き起こしていることが示唆されていた。本研究では、N-TAF1 のマウスホモログ (N-Taf1) をコードする cDNA 全長をクローニングし、リアルタイム RT-PCR によって種々の組織と細胞株における発現解析を行った。その結果、*Taf1* の発現が調べた全てのマウス組織と細胞株でみられたことに対して、*N-Taf1* の発現はヒト *N-TAF1* と同様に脳および神経芽細胞腫にのみ観察され、N-TAF1 が脊椎動物において生物種を越えて保存されていることを明らかにした。さらに、マウス胚の頭部組織およびマウス脳を使用した発現解析の結果、*Taf1* が胚発生期から産後まもなくのス

ページにおいて高度に発現し、その後緩やかに減少しているのに対して、*N-Taf1* は産後から老齢に至るまでその発現量を維持していることが明らかとなった。これらのことから、基本転写に関連する遺伝子のなかで N-TAF1 は組織特異的かつ時期特異的な調節を受けていることが示唆され、N-TAF1 が細胞増殖というよりも分化後の神経細胞にとって重要な役割をもつ可能性が考えられた。これは、TAF1 のような基本転写因子が、脳のような神経系の特定部位といった限定的な範囲にのみ影響を与えて疾患の原因遺伝子となることを説明する初めての例となる。また、神経細胞は非分裂性の細胞であり、細胞分裂に最も基本的で最も重要とされる転写因子が、非分裂性の細胞においてどのような機能を実現しているのかについては興味深い点であり、N-TAF1 の機能解析から、脳の発生・分化・維持の過程における役割が明らかとなれば、脳における一連の遺伝子発現カスケードを解明するきっかけになりうるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

|      |                   |       |                         |
|------|-------------------|-------|-------------------------|
| 報告番号 | 甲医第 <b>1165</b> 号 | 氏名    | Jamiyansuren Jambaldorj |
| 審査委員 | 主査                | 福井 清  |                         |
|      | 副査                | 勢井 宏義 |                         |
|      | 副査                | 井本 逸勢 |                         |

題目 Sustained expression of a neuron-specific isoform of the *Taf1* gene in development stages and aging in mice  
(マウスの発育および老化段階における *Taf1* 遺伝子の神経細胞特異的アイソフォームの持続的な発現)

著者 Jamiyansuren Jambaldorj, Satoshi Makino, Batmunkh Munkhbat, Gen Tamiya  
平成 24 年 8 月 24 日発行 Biochemical and Biophysical Research Communications 第 425 巻第 2 号  
273 ページから 277 ページに発表済  
(主任教授 玉置 俊晃)

要旨 TATA-box binding protein associated factor 1 (TAF1) 遺伝子産物は、RNA ポリメラーゼ II が介在する転写経路において、基本転写因子 transcription factor IID (TFIID) 複合体の最大のサブユニットとして知られており、幅広い生物種でその構造と機能が保存されていることがわかっている。特に細胞周期や増殖にとって必須の転写因子のひとつであるとされ、哺乳類においても、培養細胞を用いた研究から TAF1 が細胞周期に関連したいくつかの遺伝子の発現を制御していることが示されている。一方、申請者らが遺伝性ジストニア DYT3 の原因遺伝子であることを報告した TAF1 の神経細胞特異的なアイソフォーム (N-TAF1) は、神経細胞特異的な遺伝子発現制御を担っており、その破綻が神経細胞死を引き起こしていることが示唆されていた。

本研究では、N-TAF1のマウスホモログ (N-Taf1) をコードする cDNA 全長をクローニングし、リアルタイム RT-PCR によって種々の組織と細胞株における発現解析を行った。得られた結果は、以下のとおりである。

- 1) *Taf1* の発現が調べた全てのマウス組織と細胞株でみられた。一方、*N-Taf1* の発現はヒト *N-TAF1* と同様に脳および神経芽細胞腫にのみ観察された。
- 2) マウス胚の頭部組織およびマウス脳を使用した発現解析の結果、*Taf1* が胎生期 (10.5 dpc) から出生直後のステージにおいて高度に発現し、その後緩やかに減少しているのに対して、*N-Taf1* は胎生期 (17.5 dpc) から出生後 40 週に至るまでその発現量を維持していることが明らかとなった。

以上の結果は、N-TAF1 が脊椎動物において生物種を越えて保存されていることを示唆している。また、基本転写に関連する遺伝子のなかで N-TAF1 は組織特異的かつ時期特異的な調節を受けていることが示唆され、N-TAF1 が細胞増殖というよりも分化後の神経細胞にとって重要な役割をもつ可能性が示唆された。これらの知見は、基本転写因子 TAF1 が、神経系の限定的な範囲にのみ影響を与えて疾患の原因遺伝子となる可能性を示した初めての例であり、脳における遺伝子発現カスケードを解明する基盤となりうるものと考えられ、学位授与に値すると判定した。