

## 広仁会賞 第9回 奥田 晶彦

題名：1. The Structure of the Rat Glutathione S-Transferase P Gene and Related Pseudogenes.

(グルタチオン S-トランスフェラーゼ P 遺伝子及びその偽遺伝子の構造)

J.Biol. Chem. 262, 3858 (1987)

2. Structural and Functional Analysis of an Enhancer GPEI Having a Phorbol 12-O-Tetradecanoate 13-Acetate Responsive Element-like Sequence Found in the Rat Glutathione Transferase P Gene.

(ラットグルタチオン S-トランスフェラーゼ P 遺伝子に見いだされた TPA 反応性配列を持つ GPEI エンハンサーの構造解析)

J.Biol. Chem. 264, 16919 (1989)

3. Functional Cooperativity Between Two TPA Responsive Elements in Undifferentiated F9 Embryonic Stem Cells.

(未分化 F9 細胞における 2 種の TPA 反応性因子の機能的協調性)

EMBO J. 9, 1131 (1990)

### 要旨：

私は胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子をクローニングし、転写開始位置より約 2.5 kb 上流に GPEI エンハンサーを見いだした。塩基置換体等を用いた解析により、このエンハンサーは 2 つの不完全な c-jun/c-fos 複合体が結合するとされている TPA 反応性配列 (TRE) から成りたつことがわかった。従来知られている TRE を含むエンハンサーと異なる特徴は TRE のコピー数と遺伝子上における位置である。すなわち、従来知られているものは全て遺伝子の転写開始位置近傍に TRE が 1 コピー存在する。また TRE は 1 コピーだと遠隔地に置いたとき機能しないことも知られている。私達が見いだした事実は一般に遺伝子上において遠隔地に位置するエンハンサーは複数のモチーフから成ることを意味づける点で興味深い。

さらに GPEI と c-jun/c-fos 複合体の関係を解析するために、これらタンパク質の発現が極めて少ないマウス胚性腫瘍細胞 (F9) を用いて研究を進めたところ予想外の結果が得られた。他の TRE を含むエンハンサーは、この細胞には結合するトランス作用因子がないから機能せず、c-jun/c-fos 複合体発現ベクターの導入により初めてその活性を発揮する。GPEI はこれらタンパク質の発現がなくてもそれ自身で非常に高い活性を発揮し、これらタンパク質の発現にはほとんど影響されないことがわかった。2 つの完全な TRE を持つ DNA を用いても同様な結果が得られた。これらの結果から、GPEI は TRE が 2 コピーそろふことにより、F9 細胞に微量に存在する AP-1 (c-jun/c-fos) 活性でも十分機能するエンハンサーを構築し得るものと結論した。この結果を EMBO J. へ発表した後、GPEI と同様な構造を持つエンハンサーが  $\beta$ -グロビン、トランシン遺伝子等でも見いだされこの構造は普遍的なエンハンサー構造の一つであることが確立されつつある。