



|                     |                                                                                                                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | p53 represses the transcription of snRNA genes by preventing the formation of little elongation complex [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | 艾尼瓦尔, 迪丽努尔                                                                                                                                                                 |
| Description         | 配架番号 : 2251                                                                                                                                                                |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                      |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                                                                                     |
| Dissertation Number | 甲第12353号                                                                                                                                                                   |
| Issue Date          | 2016-06-30                                                                                                                                                                 |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/62546">https://hdl.handle.net/2115/62546</a>                                                                                          |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>                                                  |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                            |
| File Information    | Delnur_Anwar_review.pdf, 審査の要旨                                                                                                                                             |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名   迪丽努尔   艾尼瓦尔

|       |    |    |    |    |
|-------|----|----|----|----|
| 審査担当者 | 主査 | 教授 | 田中 | 伸哉 |
|       | 副査 | 教授 | 福田 | 諭  |
|       | 副査 | 教授 | 佐邊 | 壽孝 |
|       | 副査 | 教授 | 野口 | 昌幸 |

## 学 位 論 文 題 名

p53 represses the transcription of *snRNA* genes by preventing the formation of little elongation complex

（p53はlittle elongation complex の形成を阻害することによって *snRNA* 遺伝子の転写を抑制する）

RNA ポリメラーゼ II（Pol II）による転写伸長の調節は、細胞のさまざまな機能において非常に重要な役割を果たしていることが判明している。転写伸長因子 ELL/EAF と、その補助因子 ICE1/ICE2 を含む新規複合体 little elongation complex（LEC）は Pol II によって転写される核内低分子 RNA（snRNA）遺伝子の転写活性化に必要である。興味深いことに、腫瘍抑制因子の p53 は、ELL と結合し、ELL の転写伸長活性を阻害することが知られている。申請者の本研究で、p53 は ELL と結合することによって、ELL と ICE1 との結合を阻害し、snRNA 遺伝子の転写を抑制することがわかった。紫外線（UV）照射によって誘導される p53 は、ICE1 の snRNA 遺伝子領域での存在量を低下させた。p53 をノックダウンすると、snRNA 遺伝子の発現が増加し、Pol II と LEC のコンポーネントの snRNA 遺伝子領域における存在量が増加した。これらの結果から、p53 が ELL/EAF と ICE1 との結合を阻害し、Pol II 依存性の snRNA 遺伝子の転写を抑制することが判明した。

以前の研究において、申請者は EAF1 がヒトのメディエーター複合体のサブユニット Med26 の N 末端ドメインに結合することを明らかにした。さらに、EAF1 の C 末端領域 245 から 268 までのアミノ酸残基が、Med26 の N 末端ドメインと結合することを示した。また、EAF はアダプター分子として Med26 と LEC を結合させる機能を果たすことを明らかにした。さらに、ICE1 は LEC のコアサブユニットとして ICE2 と ELL/EAF を結合させること、ICE1 の C 末端領域（1191～2266）が LEC 形成に必要なことを示した。また、

EAF1 をノックダウンすると、snRNA 遺伝子領域で ICE1 の存在量が減少することも証明した。申請者の結果から、EAF1 がアダプター分子として snRNA 遺伝子領域において、LEC とメディエーターを結合させる機能を果たすことを明らかにした。さらに興味深いことに、腫瘍抑制因子 p53 は ELL と結合し、ELL と ICE1 の結合を阻害することによって snRNA 遺伝子領域での LEC の形成を抑制することを明らかにした。UV 照射によって誘導される p53 は snRNA 遺伝子領域において ICE1 の占有率を減少させた。また、p53 は snRNA 遺伝子の発現を低下させ、Pol II と ICE1 の snRNA 遺伝子領域での存在量も抑制した。これらの結果から、p53 は ELL と結合することによって、snRNA 遺伝子の転写を抑制することがわかった。

以上の研究結果について、主査および副査より、①p53 は頭頸部癌において腫瘍抑制因子として癌化に関与するが、申請者は大腸癌細胞を用いており頭頸部癌細胞を用いて実験結果を検証していない理由は何故か、②p53 は多種のタンパク質と結合するが、申請者の研究では p53 と ELL の相互作用領域を示したか否か検討すべきである、③ 申請者の研究では、p53 と EAF との結合を示したので、最後のモデルで p53/EAF の結合を反映すべきである、④ 今後癌化と転写伸長因子の関係を具体的に示す実験をすべきである、などの質問と示唆を受けた。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。