

学位授与番号	医博甲第1501号
学位授与年月日	平成14年3月22日
氏名	向 双 林
学位論文題目	The J Domain of Tpr2 Regulates Its Interaction with the Proapoptotic and Cell-Cycle Checkpoint Protein, Red9 (Tpr2のJ領域はアポトーシス誘導や細胞周期チェックポイント制御に関わるタンパク質であるRed9との相互作用を調節する)
論文審査委員	主 査 教 授 伊 藤 隆 司 副 査 教 授 須 田 貴 司 教 授 山 本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヒト Rad 9 は Rad 1 や Hus 1 と共に複合体を形成して、細胞周期チェックポイント制御の初期に機能すると考えられている重要な細胞周期チェックポイントタンパク質である。また、Rad 9 は、Bcl-2 との相互作用によって、アポトーシス (programmed cell death) の調節にも関わると考えられている。細胞の調節機構における Rad 9 の生化学的機能を調べるために、本研究は、ツーハイブリッド・スクリーニングを行い、Rad 9 に結合するタンパク質として、新しくテトラ・トリコ・ペプチド・リピートタンパク質 2 (Tetratricopeptide repeat protein 2 以下 Tpr 2 と略す。)を見つけた。また、in vivo と in vitro の結合実験を行って、Tpr 2 が N 末のテトラ・トリコ・ペプチド・リピート領域を介して、Rad 1 や Hus 1 にも結合することを見つけた。しかし、Tpr 2 と Rad 9 の相互作用は in vivo でも in vitro でも C 末の J 領域の欠失や J 領域における保存されたアミノ酸配列 HPD モチーフの点変異によって非常に増強された。ただし、Tpr 2 の Rad 1 や Hus 1 に対する結合性には変化がなかった。本研究は、さらに以下のことも明らかにした。まず、第一に、Rad 9 は熱処理または、UV 照射によって一時的に Tpr 2 から解離する。しかし、J 領域の変異によって、Tpr 2/Rad 9 複合体の一時的解離はおこらなくなる。第二に、Tpr 2 の J 領域は Tpr 2 そのもの及び Rad 9 の細胞内局在に影響を与える。以上のことから、Tpr 2 の J 領域は Tpr 2 と Rad 9 の間の相互作用の調節に物理的にも機能的にも重要な役割を果たしていると考えられた。以上、本研究はアポトーシス誘導や細胞周期チェックポイント制御に関わる調節機構の一端を明らかにしたものであり、学位に値する重要な研究であると評価された。