

## 論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1229 号	氏名	Tran Hong Diem
学位論文題目	IDENTIFICATION OF TWO PROMOTERS FOR HUMAN D-AMINO ACID OXIDASE GENE: IMPLICATION FOR THE DIFFERENTIAL PROMOTER REGULATION MEDIATED BY PAX5/PAX2		
<p>D-アミノ酸酸化酵素 (DAO) は、D-アミノ酸の酸化を担うフラビン酵素であり基質アミノ酸の酸化によりイミノ酸および過酸化水素を生成する。DAOの生理的意義としてN-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDA受容体) のコアゴニストとして作用するD-セリンの分解活性が想定されており、D-セリンレベルの低下によるNMDA受容体の機能低下は統合失調症との関連が示唆されている。また、DAOによる過酸化水素生成能は、抗神経膠腫効果の一助となることから臨床的にもその応用が期待される酵素である。しかしながら、本酵素遺伝子発現の調節機構はまだ明らかにされていない。</p> <p>そこで、我々はヒトDAO (hDAO) 遺伝子発現の調節機構を調べるために、そのプロモーター領域と転写調節因子の同定を試みた。ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイを用いてhDAOプロモーター活性を調べたところ、エクソン1上流直近の領域 (-237/+1, P1) にプロモーター活性がある事が示された。さらに、エクソン2の上流直近の領域 (+4126/+4929, P2) にもプロモーター活性を有する領域を同定した。後者のプロモーターには、P1より強い活性が認められた。また、イントロン1で負の調節を行う領域 (+1163/+1940) の存在を明らかにした。バイオインフォマティクスの手法により、転写因子PAX5ファミリーの結合領域の存在を明らかとし、その解析を行った。その結果、PAX5ファミリー結合領域はそれぞれ (-60/-31) と (+4464/+4493) に位置しており、hDAOのP1とP2内に存在していた。ゲルシフトアッセイにより、PAX5の結合部位 (-60/-31) はP1内にある事が明らかとなり、一方、P2にはPAX2とPAX5の両方が結合する3つの結合部位が存在した。部位特異的な突然変異導入に基づく実験により、PAX5ファミリーがP1のプロモーター活性は負に調節し、P2のプロモーター活性を正に調節して、hDAO遺伝子の転写調節を担うことが示唆された。以上から、PAX2とPAX5の結合によって別々に調節される2つのプロモーターによるhDAOの遺伝子発現調節の可能性が示唆された。</p> <p>本報告は、ヒトDAO遺伝子の発現調節に関する初めての研究成果であり、ヒトDAO遺伝子の転写因子としてPAX2とPAX5を同定し、それらが作用する2つのプロモーター領域の同定を行った。その結果、PAX2及びPAX5が関与する2つのプロモーターの使い分けによってヒトDAO遺伝子発現が調節されることが示唆された。本研究はヒトDAO遺伝子発現に関与する転写調節機構の理解に貢献するとともに、本酵素の病態生理学的意義の解明に資する成果と考えられる。</p>			