

27J-am03

ユビキチン様ドメインを有する Pol II-CTD 脱リン酸化酵素による遺伝子発現制御
和仁 翔太郎^{1,2}, 加藤 ありさ¹, 加納 未由希¹, 石黒 尋保¹, 杉田 愛¹, 田淵 圭章³,
大熊 芳明⁴, ○廣瀬 豊¹ (¹富山大院薬, ²東京医歯大, ³富山大生命科学先端ユニット,
⁴長崎大院医歯)

[背景・目的] ユビキチン化タンパク質を分解するプロテアソーム複合体は、タンパク質分解依存的または非依存的に転写制御に関与することが報告されている。ユビキチン様ドメインと RNA ポリメラーゼ II-CTD フォスファターゼ様ドメインの両者を有する UBLCP1 は、プロテアソームサブユニット Rpn1 と相互作用し、核内プロテアソームの活性を抑制することが近年報告された。しかし、本因子の遺伝子発現制御における役割は不明である。本研究は、UBLCP1 のヒト遺伝子発現制御における機能を検索することを目的とした。

[方法] UBLCP1 ノックダウンによる HeLa 細胞における遺伝子発現への影響を、DNA マイクロアレイによって網羅的に解析し、変化した遺伝子群を RT-qPCR で確認した。標的候補遺伝子の発現変化が、転写または mRNA 安定性のいずれの段階で調節されるかを、ChIP および転写阻害による mRNA 安定性解析で検討した。

[結果・考察] マイクロアレイ解析の結果、細胞周期関連遺伝子、特にサイクリン E1 遺伝子 *CCNE1* の mRNA 発現量が顕著に低下することをみだした。さらに、UBLCP1 抑制によって mRNA の安定性は変化しないが、*CCNE1* 遺伝子転写開始領域の Pol II 動員が低下したことから、UBLCP1 は転写レベルで *CCNE1* 発現を制御することが示唆された。また ChIP 解析により、UBLCP1 は *CCNE1* の転写開始点近傍に集積することが判明した。さらに、Rpn1 のノックダウンもまた *CCNE1* の発現量を著しく低下させた。以上の結果から、UBLCP1 はプロテアソームとの相互作用を介して、細胞周期関連遺伝子の転写を直接制御することが示唆された。