



CCAR1/CoCoA pair-mediated recruitment of the Mediator defines a novel pathway for GATA1 function

水田, 駿平

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Date of Publication)

2015-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6177号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006177>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(様式3)

論文内容の要旨

専攻領域 病態解析学
 専攻分野 細胞機能・構造科学
 氏名 水田 駿平

論文題目(外国語の場合は、その和訳を()を付して併記すること。)

CCAR1/CoCoA pair-mediated recruitment of the Mediator defines a novel pathway for GATA1 function
 (CCAR1, CoCoAはGATA1によるMediatorのリクルートの新しい経路を構成する)

論文内容の要旨(1,000字~2,000字でまとめること。)

Mediatorは、転写アクチベーターとRNAポリメラーゼIIを架橋する基本的転写共役因子複合体である。サブユニットのMED1は赤芽球に必須のアクチベーターGATA1と結合し、その標的遺伝子の転写を活性化することで赤芽球分化を誘導する。しかし、GATA1の下流のシグナル伝達経路については知られていない。本研究では、赤白血病細胞株K562の赤芽球分化モデルを用いてGATA1からMED1へのシグナル伝達経路について検討した。このモデルにおいて、MED1の発現量を低下、あるいは過剰発現させると、赤芽球分化とGATA1標的遺伝子の発現量はMED1の量に相関して変化することが分かった。次に、GATA1結合領域を含まないMED1をK562に過剰発現させると、N末端側の602アミノ酸があれば分化が進むことが分かった。これにより、MED1はGATA1と直接結合せずとも、何らかのバイパス分子を介してシグナルが伝達されていることを示唆された。そこで、核内受容体とMED1の間のバイパス分子として知られるCCAR1と、そのパートナーであるCoCoAが、GATA1からMED1のシグナル伝達にも関与している可能性を考え、GATA1、MED1、CCAR1、CoCoAの4種のタンパクの相互作用について検討した。その結果、4種全てが同時に複合体を形成できること、赤芽球分化時に全てがGATA1標的遺伝子である γ -globinのプロモーターにリクルートされること、CoCoAとCCAR1がGATA1介在性の転写を相乗的に活性化させることが分かった。以上より、MED1を介したGATA1の転写活性化の機序には、GATA1とMED1が直接結合する経路のほかに、CoCoAとCCAR1がバイパスする経路が存在することが明らかとなった。

指導教員氏名：伊藤 光宏

(別紙1)

論文審査の結果の要旨

氏名	水田 駿平		
論文題目	CCAR1/CoCoA pair-mediated recruitment of the Mediator defines a novel pathway for GATA1 function (CCAR1、CoCoAはGATA1によるMediatorのリクルートの新しい経路を構成する) (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)		
審査委員	区分	職名	氏名
	主査	教授	伊藤 光宏
	副査	教授	柱本 照
	副査	准教授	駒井 浩一郎
副査			
要 旨			
<p>赤血球造血を担うマスター転写因子GATA1が転写開始複合体を誘導する機序はこれまでほとんど研究がない。最近、GATA1が基本的転写共役因子複合体メディエーターのサブユニットMED1と結合し、赤芽球分化を司る遺伝子群の発現を誘導することが報告されたが、GATA1とMED1の結合が本当に必要なのか、厳密には不明であった。</p> <p>申請者は、赤芽球性白血球細胞K562を利用し、GATA1による転写活性化と赤芽球分化におけるMED1の作用の機序を検討した。申請者の予想に反して、GATA1結合部位を欠くMED1のN端602アミノ酸残基のみで転写活性化と赤芽球分化が誘導されたが、全長のMED1によるそれらには及ばなかった。続いて、GATA1がアダプター分子CCAR1とそのペアであるCoCoAと、CCAR1がMED1のN端と結合し、機能的にもCCAR1とCoCoAがGATA1による転写活性化を促進することを示した。また赤芽球分化とともにCCAR1とCoCoAはGATA1が転写活性化に必須であるγ-グロビンプロモーターにMED1と同時にリクルートされ、それらのリクルートはプロモーターに結合するGATA1に依存した。</p> <p>以上の結果は、GATA1による転写活性化と赤芽球分化においてGATA1とMED1が直接結合する経路のほかに、これらをCCAR1とCoCoAがバイパスする副経路が存在することを証明する。本研究は、これまで全く知られていなかった、GATA1後の核内シグナル経路の多様性を示す価値ある知見の集積であり、博士(保健学)に相当すると認める。</p> <p>掲載論文名・著者名・掲載(予定)誌名・巻(号)、頁、発行(予定)年を記入してください。 CCAR1/CoCoA pair-mediated recruitment of the Mediator defines a novel pathway for GATA1 function. Shumpei Mizuta, Tomoya Minami, Haruka Fujita, Chihiro Kaminaga, Keiji Matsui, Ruri Ishino, Azusa Fujita, Kasumi Oda, Asami Kawai, Natsumi Hasegawa, Norinaga Urahama, Robert G. Roeder, Mitsuhiro Ito. Genes to Cells, 19(1):28-51, 2014.</p>			