

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 高木 遥香

〔題名〕

Transcriptional coactivator PGC-1 α contributes to decidualization by forming a histone-modifying complex with C/EBP β and p300

(転写共役因子 PGC-1 α は C/EBP β 、p300 と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する)

〔要旨〕

転写因子 CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP β) は、IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) や prolactin (PRL) 遺伝子のプロモーターおよびエンハンサー領域において、転写活性マーカーである Histone-H3 lysine-27 アセチル化(H3K27ac)を誘導するパイオニア因子であり、ヒト子宮内膜間質細胞 (ESC) の脱落膜化に貢献することを我々はこれまでに報告している。パイオニア因子はヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性を有するコファクターと複合体を形成することで機能する。我々は、C/EBP β と共役する HAT タンパクとして p300 を同定しているが、それ以外のコファクターについては不明である。Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α (PGC-1 α)は H3K27ac を制御することが知られている転写共役因子である。PGC-1 α は ESC でも発現しているが、脱落膜化における PGC-1 α の機能は不明である。そこで、PGC-1 α が C/EBP β の転写共役因子として働き、脱落膜化過程において H3K27ac 誘導に関与しているのではないかと考え検討した。脱落膜化を誘導するために ESC を cAMP で培養した。cAMP による IGFBP-1 および PRL の発現上昇は PGC-1 α のノックダウンにより抑制された。また、cAMP は IGFBP-1 および PRL のプロモーターとエンハンサー領域に存在する C/EBP β 結合部位への PGC-1 α と p300 のリクルートを増加させた。さらに、PGC-1 α をノックダウンすると C/EBP β と p300 の結合、および H3K27ac レベルが低下したことから、PGC-1 α はこれらの領域で C/EBP β および p300 とヒストン修飾複合体を形成することで H3K27ac 誘導に関与していることが示された。さらに PGC-1 α の制御機構を調べるために、C/EBP β を上流因子として着目した。PGC-1 α のエンハンサー領域への C/EBP β の結合は cAMP で増加した。また、これらのエンハンサーをゲノム編集により欠失させた細胞では PGC-1 α の発現が減少したことから、C/EBP β は我々が見出したエンハンサー領域に結合することで PGC-1 α の発現を上昇させると考えられた。以上より、PGC-1 α は C/EBP β が新規エンハンサーに結合することで発現が上昇すること、また、C/EBP β と p300 と共にヒストン修飾複合体を形成して、IGFBP-1 および PRL のプロモーターとエンハンサーにエピゲノム変化を引き起こすことで脱落膜化に貢献していることがわかった。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和4年8月12日

報告番号	甲 第 1660 号	氏 名	高木 遥香
論文審査担当者	主査教授	中井 章	
	副査教授	木村 和博	
	副査教授	杉野 法広	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Transcriptional coactivator PGC-1 α contributes to decidualization by forming a histone-modifying complex with C/EBP β and p300 (転写共役因子 PGC-1 α は C/EBP β 、p300 と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱着膜化に貢献する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Transcriptional coactivator PGC-1 α contributes to decidualization by forming a histone-modifying complex with C/EBP β and p300 (転写共役因子 PGC-1 α は C/EBP β 、p300 と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱着膜化に貢献する)			
掲載雑誌名 Journal of Biological Chemistry 第298巻 第5号 P.101874 (2022年5月掲載)			
著者 (全員を記載) Takagi H, Tamura I, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N			
(論文審査の要旨)			
<p>転写因子 C/EBPβは、IGFBP-1 や PRL 遺伝子のプロモーターやエンハンサー領域において、ヒストン修飾 H3K27ac を誘導するパイオニア因子であり、ヒト子宮内膜間質細胞 (ESC) の脱着膜化に貢献する。パイオニア因子の一部はヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性を有するコファクターと複合体を形成することで機能する。我々は、C/EBPβと共役する HAT として p300 を同定している。PGC-1αは H3K27ac を制御する転写共役因子で ESC でも発現しているがその機能は不明である。そこで、PGC-1αが C/EBPβの転写共役因子として働き、脱着膜化過程において H3K27ac 誘導に関与しているかを検討した。脱着膜化を誘導するために ESC を cAMP 存在下で培養した。cAMP による IGFBP-1 および PRL の発現上昇は PGC-1αのノックダウンにより抑制された。また、cAMP は IGFBP-1 および PRL のプロモーターとエンハンサー領域に存在する C/EBPβ結合部位への PGC-1αと p300 のリクルートを増加させた。さらに、PGC-1αをノックダウンすると C/EBPβと p300 の結合、および H3K27ac レベルが低下したことから、PGC-1αはこれらの領域で C/EBPβおよび p300 と複合体を形成し H3K27ac 誘導に関与していることが示された。さらに PGC-1αの発現制御機構を調べるために、C/EBPβを上流因子として着目した。PGC-1αのエンハンサー領域への C/EBPβの結合は cAMP で増加した。また、これらのエンハンサーをゲノム編集により欠失させた細胞では PGC-1αの発現が減少したことから、C/EBPβは我々が見出したエンハンサー領域に結合することで PGC-1αの発現を上昇させると考えられた。以上より、PGC-1αは C/EBPβの新規エンハンサーへの結合によって発現誘導されること、また、C/EBPβと p300 と共にヒストン修飾複合体を形成して、IGFBP-1 および PRL のプロモーターとエンハンサーにエピゲノム変化を引き起こすことで脱着膜化に貢献していることがわかった。</p> <p>本研究成果は、ESC の脱着膜化における転写共役因子である PGC-1αの新たな機能とその調節機構を明らかにしたものであり、また、不妊症の原因となる着床不全の病態解明や治療法に繋がるものでもあり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			