

学位授与番号	甲第 1848 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	木下 圭太
学位論文題目	GABP α regulates Oct-3/4 expression in mouse embryonic stem cells (マウス ES 細胞において GABP α が Oct-3/4 の発現を調節している)
論文審査委員	主 査 教 授 浅野 雅秀 副 査 教 授 平尾 敦 西村 栄美

内容の要旨及び審査の結果の要旨

1998年にヒトのES細胞が樹立されたことにより、ES細胞を利用した再生医学的応用の可能性が開かれ脚光を浴びている。しかし、その実現にはまだまだ多くの課題が残っており、さらなる幹細胞研究の進展が求められている。その中でES細胞がES細胞である所以、つまり「ES細胞はどのように未分化性を維持しているのか」ということの分子機構を明らかにすることはES細胞を意のままに操るための最重要課題の一つである。これまでに、マウスES細胞の未分化性維持に関与する転写因子群として、POUファミリー転写因子Oct-3/4、NK-2ファミリーホメオボックス転写因子Nanog、Sryファミリー転写因子Sox2、およびES細胞の分化を抑制するサイトカインLIF(leukemia inhibitory factor)の下流ではたらく転写因子Stat3が同定されている。そこで申請者らはStat3の下流に未分化性維持に必須であるがまだ知られていない因子が存在していると仮定し、DNA chip法を利用し、STAT3の下流因子であり未分化状態で特異的に発現している因子の探索を試みた。その結果、複数の因子が得られ、本研究ではその中からEtsファミリー転写因子であるGA repeat binding protein (GABP) α に注目した。まず、GABP α がES細胞の未分化を維持するのに充分かを検証するためにGABP α を過剰発現させたES細胞をLIF非存在下で培養し分化を誘導した。その結果、ES細胞は未分化を維持することが出来ずに一様に分化した形態を示し、GABP α の発現だけではES細胞の未分化を維持できないことが分かった。しかしながら、これらのES細胞が分化形態を示したのにも関わらずOct-3/4の発現が維持され、さらにOct-3/4の下流因子の発現も維持されていることが分かった。次にGABP α の発現を阻害したときにOct-3/4の発現が低下するのではと考え、shRNAによるGABP α 発現のノックダウンを試みた。その結果、期待通りOct-3/4の発現低下が見られただけでなく、ES細胞は未分化を維持することが出来ずに一様に分化形態を示した。この結果より、GABP α はES細胞の未分化維持に必須な因子であり、さらにOct-3/4発現を調節している可能性が強く示唆された。さらにGABP α のノックダウンやレポーターアッセイの結果より、Oct-3/4プロモーター領域に結合しOct-3/4発現を抑制することが既に知られている転写因子、Cdx2、Coup-tf1、GCMFの発現をGABP α が抑制することによりOct-3/4発現が維持されている可能性も示唆された。

本論文は、GABP α がOct-3/4の発現調節メカニズムに関与していることを初めて示し、またこの論文を足掛かりにES細胞研究がさらに進展することが期待できるので学位に値すると評価された。