

Title	A WW domain-containing Yes-associated protein(YAP) is a novel transcriptional co-activator.(Abstract_要旨)
Author(s)	Yagi, Ryohei
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1999-05-24
URL	http://hdl.handle.net/2433/181228
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

氏名 八木良平
 学位(専攻分野) 博士(医学)
 学位記番号 医博第2145号
 学位授与の日付 平成11年5月24日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 研究科・専攻 医学研究科分子医学系専攻
 学位論文題目 A WW domain-containing Yes-associated protein (YAP) is a novel transcriptional co-activator.
 (WWドメインをもつ Yes-associated protein (YAP) の転写活性化機構に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 西川伸一 教授 内山卓 教授 伊藤嘉明

論文内容の要旨

急性骨髄性白血病・鎖骨頭蓋骨形成不全症等の疾患に関係し、二次造血・骨形成等の細胞分化に必須の転写因子、PEBP 2/CBFファミリーの α サブユニットにおいては、脊椎動物以上でPYモチーフ(PPxY)と呼ばれる配列が完全に保存されている。申請者はこのPYモチーフが多く転写因子(c-Jun, AP-2, Egr-1, Egr-2, NF-E2等)の、しかも転写活性化領域内に存在することに気づき、その転写活性化における役割に興味を持った。PYモチーフはWWドメインと呼ばれる蛋白質モジュールにより特異的に認識されることが知られている。申請者はPEBP 2の転写活性化におけるPYモチーフの役割について研究を行った。

まず、PYモチーフを含むPEBP 2 α B1/AML1の転写活性化領域をGAL4のDNA結合ドメインと融合させたもの(G-PY)を哺乳類細胞内で発現して調べたところ、この融合蛋白質は転写活性化能を持つことが判明した。またこの活性化(以下、PYモチーフ活性と称する)は、WWドメインと結合できないPYモチーフ変異体では完全に阻害されたことから、PYモチーフそのものが転写活性化ドメインとして機能していることが分かった。次にこのPYモチーフに結合する因子をPYモチーフ活性のある細胞からスクリーニングしたところ、WWドメインを持つ既知の蛋白質であるYes-associated protein (YAP)を得た。この蛋白質は癌遺伝子産物c-YesのSH3ドメインと結合する蛋白質として同定されていた。YAPは他の癌遺伝子産物c-Src, Crkと*in vitro*で結合することも知られているが、この蛋白質がどのような機能を担っているのか不明であった。申請者はYAPの機能解析を行い、以下に示す結果により、YAPがPEBP 2のPYモチーフ活性を担う転写のコアクチベーターであることを証明した。1) 内在性のYAPの発現とPYモチーフ活性には相関があった。2) YAPは核と細胞質の両方に存在した。3) YAPは哺乳類の全てのPEBP 2 α サブユニットとWWドメイン-PYモチーフを介して結合した。4) YAPには強い転写活性化ドメインが存在した。5) 細胞内に導入して発現させたYAPは、G-PYおよび全ての哺乳類PEBP 2 α サブユニットによる転写をWWドメイン-PYモチーフ間の結合を介して活性化した。6) 転写活性化領域を除いたドミナントネガティブYAPは、PEBP 2 α Aに依存したオステオカルシンプロモーターの活性を阻害した。すなわち、内在性のYAPがPEBP 2 α Aによる転写活性化の少なくとも一部を担っていることが明らかとなった。

YAPはターゲットとなる転写因子を蛋白質モジュールであるWWドメインにより認識する新しいタイプのコアクチベーターであり、PYモチーフを有する複数の転写因子に働きかけていることが予想される。WWドメインやPYモチーフが種々のサイトカイン受容体、転写因子、細胞周期制御因子、蛋白質分解に関与する因子等に広く存在することは、これらの分子間を連結する細胞内シグナル伝達系の存在を示唆し今後詳細に解析されるべきものと思われる。

論文審査の結果の要旨

プロトがん遺伝子産物 c-Yes や c-Src に結合する YAP (Yes associated protein) は WW ドメインと呼ばれるドメインを持つが、これは PY モチーフと呼ばれる配列を認識してたんぱく質の相互作用を媒介する。転写因子 PEBP 2 の α サブユニットの転写活性化ドメイン内に PY モチーフが存在するが、申請者等は YAP がこの PY モチーフを特異的に認識することを見出した。YAP の転写制御における役割を検討するため YAP の C 端側を酵母の転写因子 GAL 4 の DNA 結合ドメインに融合させたところ GAL 4 の DNA 結合部位依存性に強い転写活性化能が観察された。従って YAP は転写因子の活性化ドメインに結合し、強い転写活性化能を賦与する転写のコ・アクチベーターであることが明らかになった。c-Jun や NFE 2, C/EBP α 等も PY モチーフを持つので一群の転写因子が YAP を介して転写を活性化すること、及び YAP が c-Yes や c-Src に結合することから YAP が細胞表面から転写因子へシグナルを伝達する可能性が示唆された。

以上の研究は転写制御機構の一端を明らかにし、シグナル伝達機構や発がん機構等の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 11 年 4 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。