

提出日：平成 28 年 6 月 3 日

平成 27 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	ヒドロキシメチル化酵素 TET の機能解析		
研究代表者	氏名	畑田出穂	
	所属機関名・部局名	群馬大学・生体調節研究所	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	国際共同研究課題	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	田嶋正二		
<p>Tet (Ten-eleven translocation) 遺伝子は Tet1, Tet2 および Tet3 のファミリーからなり、DNA の能動的脱メチル化に関与する。本研究では、マウス ES 細胞と CRISPR/Cas 法を用いて、Tet ファミリー遺伝子単独ノックアウト (KO) 株、ダブル KO (DKO) 株およびトリプル KO (TKO) 株を樹立し、Tet ファミリーの機能について調べた。</p> <p>多能性幹細胞の初期分化では転写因子 Nr2f2 (COUP-TFII) の発現が上昇し、未分化維持遺伝子である Oct4 の上流に直接結合することで、Oct4 の転写を抑制することが知られている。しかし、Tet-TKO 株では、分化誘導に伴う Nr2f2 の発現上昇が遅延し、Oct4 の発現が高いままであった。一方、Tet-TKO 株に Nr2f2 を強制発現させて分化させると、Oct4 の速やかな減少が確認された。このことから、Nr2f2 発現の上昇が初期分化に必要であることが分かった。そこで、Nr2f2 プロモーター領域の 5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) 量および 5-メチルシトシン (5mC) 量を調べた。5hmC 量は Tet-TKO ではほとんど検出されず、Tet1-KO や Tet1/2-DKO では野生型コントロールと比べて減少していた。一方、Tet2/3-DKO および Tet3/1-DKO では 5hmC の減少は見られなかった。5mC 量については、Tet-TKO や Tet1/2-DKO 株では高メチル化状態となっていた。一方、Tet2/3 および Tet3/1-DKO では低メチル化状態のままであったことから、Tet1 と Tet2 の両方が本領域の脱メチル化の維持に必要であることが示された。</p> <p>以上より、Tet は Nr2f2 プロモーター領域を積極的に脱メチル化することにより ES 細胞の多能性を維持していることが明らかとなった。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 28 年 5 月 20 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp