

様 式 F - 7 - 2

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 基盤研究(C)（一般） 4. 補助事業期間 平成25年度～平成28年度
5. 課題番号

2	5	4	6	0	3	6	8
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 メチル化DNA結合タンパク質CIBZが心筋分化を制御するメカニズムの解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
0 0 3 3 5 4 8 1	マツダ エイシヨウ	バイオサイエンス研究科	助教
	松田 永照		

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

ES細胞を用いた分化誘導の研究は、哺乳類の胚発生や分化に関わる遺伝子発現制御機構の解明や再生医療の実現に向けた医学への応用が重要である。転写因子TとMesp1はES細胞から中胚葉、中胚葉から心血管系譜細胞へのそれぞれの分化決定をつかさどるマスター遺伝子である。TとMesp1は転写因子として下流の遺伝子群を制御するカスケードが解明される一方で、自分自身の発現を制御する転写因子の報告が少ないため、その詳細が分かっていない。我々は転写抑制活性を持つBTBジンクフィンガー型転写因子であるCIBZを同定した。CIBZはES細胞から心筋細胞への分化に関わる以下を示す知見が得られた。

(1) マウスES細胞の三胚葉への分化誘導実験の結果より、ES細胞の分化に伴ってCIBZタンパク質の発現が低下し、CIBZの発現変化はTとMesp1の転写と逆の相関を見出した。(2) CIBZの発現がES細胞の心筋細胞への分化に与える影響を調べるため、CIBZが欠損したES細胞株及びCIBZをES細胞に安定的に過剰発現させた細胞株を用いて、心筋細胞への分化誘導実験を行った。その結果、CIBZの欠損は拍動する心筋細胞の割合が増加することに対して、CIBZの過剰発現は逆の表現型を示した。また、心筋細胞に特異的に発現するcTnIの陽性細胞数がCIBZの欠損ES細胞では上昇したことに対して、CIBZの過剰発現ES細胞では減少した。(3) レポーターアッセイとクロマチン免疫沈降法を用いて解析した結果、CIBZがTとMesp1のプロモーター領域への結合を介して抑制すること、CIBZのジンクフィンガードメインが転写抑制に必須であることを判明した。

以上の結果より、CIBZはTとMesp1の転写を制御する新たな転写因子として、ES細胞の中胚葉と心筋細胞への分化の運命決定に重要な役割を果たすことを示した。

10. キーワード

- (1) ES細胞 (2) BTBジンクフィンガー型転写因子 (3) 中胚葉 (4) 心筋細胞
- (5) Brachyury (T) (6) Mesp1 (7) 胚様体 (8) _____

11. 研究発表

〔雑誌論文〕 計(1)件/うち査読付論文 計(1)件 (最終年度分)

/うち国際共著論文 計(1)件 (最終年度分) /うちオープンアクセス 計(1)件 (最終年度分)

著 者 名		論 文 標 題 【掲載確定】				
Tomomi Kotoku , Koji Kosaka , Miki Nishio , Yasumasa Ishida , Masashi Kawaichi & Eishou Matsuda		CIBZ Regulates Mesodermal and Cardiac Differentiation of by Suppressing T and Mesp1 Expression in Mouse Embryonic Stem Cells				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Scientific Reports	有	6	2 0 1 6	1-10	該当する	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
doi:10.1038/srep34188						
オープンアクセス						
オープンアクセスとしている(また、その予定である)						

〔学会発表〕 計(0)件/うち招待講演 計(0)件 (最終年度分) /うち国際学会 計(0)件 (最終年度分)

発 表 者 名		発 表 標 題		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所		

〔図書〕 計(0)件 (最終年度分)

著 者 名		出 版 社		
書 名		発行年	総ページ数	

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計(0)件 (最終年度分)

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計(0)件 (最終年度分)

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

13. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計(0)件 (最終年度分)

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

14. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究：-

15. 備考

--