



Essential role of TEA domain transcription factors in the negative regulation of the MYH7 gene by thyroid hormone and its receptors

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岩鬼, 裕之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003501

論文審査の結果の要旨

甲状腺ホルモン (T3) は様々な組織において転写調節を担う。申請者らは、T3による甲状腺刺激ホルモン β 鎖(TSH β)に対する負の転写調節として、TSH β の遺伝子発現を維持している転写因子 GATA2に T3受容体(TR)が相互作用し、T3依存性に GATA2の転写活性化能を阻害する機序を報告してきた。そして、今回解析した心筋 myosin heavy chain 7 (MYH7)遺伝子は、2つの MCAT 配列と A/T-rich 配列をプロモーター領域に有し、TEAD/TEF family of transcription factors (TEADs)によって活性化されることが知られているが、T3による負の制御を受けるにもかかわらず、その機序は解明されていない。

申請者らは、TEADsによる心筋 MYH7 遺伝子の転写活性化機構の確認と、T3による MYH7の負の調節が TSH β 遺伝子に対する結果と同様の機序によるか否かを検討するために、腎由来 CV1細胞とラット心筋細胞 H9C2細胞に発現ベクターを導入し、CAT アッセイ、ルシフェラーゼアッセイ、EMSA、RNAiを主とする実験を行った。その結果、TEADsは2つの MCAT 配列と A/T-rich 配列に結合し、MYH7プロモーターは、TEADsの用量依存的に活性化された。一方、この TEADsによる活性化は、TR β 1の用量と T3濃度に依存性して抑制され、この抑制には TRの DNA 結合領域(DBD)が必須であった。RNAiで H9C2細胞の TEADsの発現を抑制すると MYH7 遺伝子の発現は有意に抑制された。また、T3による MYH7 遺伝子の転写抑制において、従来から想定されていた負の T3応答領域 (nTRE)は不要であり、TRの DBDと TEADsの相互作用が T3依存性に TEADsの転写活性化を阻害することが示された。

以上の結果は、TEADsによる心筋 MYH7 遺伝子の転写活性化機構を支持する。さらに、RNAi実験は、MYH7 遺伝子の転写を維持する上で TEADsが重要な転写因子であること、また、T3による MYH7 遺伝子の転写抑制において、T3の TSH β 遺伝子に対する負の調節機構と類似の機序が介在することを示唆する。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 前川 裕一郎 副査 永田 年