九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Identification of ZBTB24 protein domains and motifs for heterochromatin localization and transcriptional activation

シャーミン, アクター

https://hdl.handle.net/2324/4060035

出版情報：Kyushu University, 2019, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

氏　　名	シャーミン　アクター
論　文　名	Identification of ZBTB24 protein domains and motifs for heterochromatin localization and transcriptional activation
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　林　克彦 副　査　　九州大学　　教授　　中島　欽一 副　査　　九州大学　　教授　　伊藤　隆司

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

Immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies (ICF) 症候群は、免疫不全、染色体の不安定性、軽度の顔貌異常を特徴とした常染色体潜性疾患である。これまでに ICF 症候群の原因遺伝子として、DNMT3B、ZBTB24、CDCA7、HELLS があげられているが、これらの中で ZBTB24 遺伝子は BTB ドメイン、AT-hook 及び 8 つの C2H2 型 ZF モチーフを有する BTB-zinc finger 型の転写因子である。ICF 症候群で報告された全ての ZBTB24 の変異は、少なくとも 1 つの ZF モチーフを破壊されることにより機能を失うと予測されているが、その詳細は不明のままであった。

本研究では、まず ZBTB24 タンパク質の各ドメインの欠損体または点変異体を NIH3T3 細胞または HEK293T 細胞に発現させることにより、これらのタンパク質の細胞内の局在を解析した。その結果、ZBTB24 タンパク質のヘテロクロマチンへの局在には、AT-hook と 6 番目の zinc finger モチーフが重要であることが明らかになった。またこの特性はマウスおよびヒトの ZBTB24 タンパク質で同様であった。次に、ICF 症候群の原因遺伝子の 1 つである CDCA7（ZBTB24 の既知の標的遺伝子）の転写活性化に対する ZBTB24 タンパク質の各ドメインの役割についても検討した。その結果、マウスおよびヒトの ZBTB24 タンパク質の 6 番目および 7 番目の ZF モチーフが、CDCA7 遺伝子の転写の活性化に必須であることを明らかにした。これに加え、ヒト CDCA7 のプロモーター領域の欠失解析により、その領域に存在する 2 つの ZBTB24 結合モチーフが、CDCA7 遺伝子の転写活性化に重要であることも明らかにした。これらの結果は、ZBTB24 タンパク質の生物学的機能に重要なドメインとモチーフを明らかにし、ICF 症候群の分子メカニズムを理解するための基盤を提供するものである。

以上の成績はこの方面に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文の内容について、各調査委員より専門的観点から種々の質問を行なったが、いずれにおいても適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。