



Title	マウスES細胞における新規HP1結合因子RLFおよびZFP292の機能解析
Author(s)	伊藤, 仁将
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105660
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (伊 藤 仁 将)

論文題名 マウスES細胞における新規HP1結合因子RLFおよびZFP292の機能解析

論文内容の要旨

発生分化における細胞の個性獲得や、多能性幹細胞における多能性の維持には、ヒストン修飾やDNAメチル化といったエピジェネティック機構による遺伝子発現制御が不可欠である。これらはクロマチン構造を動的に制御し、細胞運命決定を支える基盤として機能する。中でも、CoREST、HDAC1/2およびLSD1を中核とするCoREST複合体は代表的なヒストン脱アセチル化酵素複合体であり、従来はREST依存的に神経系遺伝子を抑制する因子として知られてきた。しかし近年、CoREST複合体がREST非依存的に多様なプロモーターへ結合することが示され、そのリクルート機構や活性遺伝子に結合する意義は未解明であった。

本研究では、C2H2型ジンクフィンガータンパク質RLFおよびそのパラログZFP292に着目し、マウスES細胞を用いて機能解析を行った。RLFおよびZFP292の同時欠損ES細胞では、未分化性マーカーであるアルカリフォスファターゼ活性の低下、コロニー形態異常、分化マーカー遺伝子の発現増加が認められ、多能性の破綻が生じた。また、神経分化誘導下においても多能性関連遺伝子の抑制不全や異なる系譜マーカーの異常発現が観察され、RLF/ZFP292が未分化状態の維持および分化応答の制御に重要であることが示唆された。

IP-MS解析により、RLFおよびZFP292はRCOR2、HDAC1/2、LSD1などのCoREST複合体構成因子に加え、ZMYM2/3/4と共通して相互作用することが明らかとなった。ChIP-seq解析では、RLFおよびZFP292がアクティブプロモーターおよびバイバレントプロモーターに広く結合し、多くの領域でCoREST複合体と共局在していた。RLF/ZFP292欠損により、これらのプロモーターでCoREST複合体の局在が低下し、H3K4me2/3およびH3K27acの増加、Pol II pausingの緩和など転写活性化方向の変化が生じた。特にバイバレントプロモーターを持つ発生関連遺伝子では転写上昇が顕著であり、RLF/ZFP292が転写出力を抑制的に調整する因子であることが示された。

一方、RLF/ZFP292欠損により発現が低下する遺伝子群も存在し、これらではH3K9me2/3の増加が認められたことから、RLF/ZFP292はZMYMを介したH3K9me制御により、文脈依存的に転写活性維持にも関与することが示唆された。

以上より、RLFおよびZFP292は、REST非依存的なCoREST複合体のリクルートと転写抑制、ならびにH3K9me制御を介した転写活性維持という二面的なエピジェネティック制御機構を担う因子であることが明らかとなった。本研究は、多能性維持を支えるクロマチン制御ネットワークの理解を深化させるとともに、発生分化過程における転写出力の精密制御という新たな視点を提示するものであり、CoREST複合体の機能的多様性やエピジェネティック制御の一般原理を再考する上でも重要な知見を提供する。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (伊 藤 仁 将)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 (教授)	小布施 力史
	副 査 (教授)	柿本 辰男
	副 査 (教授)	廣瀬 哲郎
論文審査の結果の要旨 本論文は、マウス胚性幹細胞（ES 細胞）における新規 HP1 結合因子 RLF およびそのパラログである ZFP292 の機能を、エピジェネティクスおよび転写制御の観点から解析したものである。特に、RLF および ZFP292 が転写抑制複合体である CoREST 複合体を REST 非依存的にプロモーターヘリクルートする新規の分子機構を明らかにし、転写出力の微調整に寄与することを示した点は高く評価できる。 具体的には、ChIP-seq や RNA-seq などのゲノムワイド解析により、RLF/ZFP292-ZMYM-CoREST 複合体が活性プロモーターおよびバイバレントプロモーターにおいて転写活性を減衰させることを示した。さらに、一部の遺伝子では ZMYM 因子を介して転写活性の維持にも関与する可能性を示し、RLF および ZFP292 の機能的二面性を提示した点は独創性が高い。これらの成果は、CoREST 複合体のリクルート部位とその様式、ならびに機能の多様性に関して新たな知見を与えるものである。加えて、ES 細胞において RLF および ZFP292 による転写出力の微調整が、多能性の維持および適切な分化制御に重要であることを示した。 以上の内容は、遺伝子の転写制御に関する一般的理解を深めるとともに、マウス胚性幹細胞の多能性維持に寄与するという生物学的意義を明確にしたものであり、学術的価値も高い。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。		