



Title	Novel interaction between HMGA1a and StIP1 in murine terminally differentiated retina
Author(s)	奥田, 洋明
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47544">https://hdl.handle.net/11094/47544</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

氏名	おく だ ひろ あき 奥 田 洋 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 20996 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	Novel interaction between HMGA1a and StIP1 in murine terminally differentiated retina. (マウス網膜における HMGA1a および StIP1 の新規相互作用)
論文審査委員	(主査) 教授 遠山 正彌  (副査) 教授 祖父江憲治 教授 武田 雅俊

### 論文内容の要旨

#### [ 目 的 ]

High mobility group protein A1a (HMGA1a) は非ヒストンクロマチン蛋白として知られる HMGA family に属する遺伝子であり、AT-rich な DNA 配列に結合してクロマチン構造を変化させることにより、様々な遺伝子の転写調節に関与することが報告されている。通常、HMGA は胚性細胞に高レベルで発現しており、細胞の増殖に関与する遺伝子の発現を活性化しているが、細胞分化の過程で発現の低下が認められる。このように HMGA は細胞増殖に関与することが知られているが、HMGA の過剰な発現は細胞の腫瘍化を促進することが報告され、実際にヒト腫瘍細胞でも高レベルで発現が認められる。また、神経細胞においては HMGA1a の高レベルでの発現は神経細胞死を誘導することが報告されている。しかしながら、最近、マウス網膜の光受容器細胞のような高度に分化した細胞において高レベルの発現が報告された。これは網膜においては HMGA が別な機能を有するか、細胞の腫瘍化や細胞死を防ぐ因子の存在が考えられる。従って、本研究では、分化後細胞での HMGA1a の機能を解析するため、HMGA1a と結合する蛋白質を GST-pulldown assay により同定し、相互作用を検討した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

組換え型 GST-HMGA1a 蛋白を精製し、マウス網膜または海馬の核画分を用いて GST-pulldown assay を行った結果、網膜においてのみ STAT3 interacting protein 1 (StIP1) および homeodomain-interacting protein kinase (HIPK2) との相互作用が認められた。StIP1 は STAT3 と相互作用する因子として同定され、非活性化型 (非リン酸化型) STAT3 と優先的に結合し、STAT3 を活性化 (リン酸化) することが報告されている。また、HIPK2 は STAT3 の serine727 をリン酸化する kinase として同定され、p53 などと相互作用し転写調節に関与することが報告されている。これらの報告より HMGA1a は STAT3/StIP1/HIPK2 の複合体と相互作用して JAK/STAT 系の STAT3 シグナルおよび転写調節に関与していると推察される。

第一に、マウス網膜での StIP1 の発現は確認されていないため、RT-PCR により mRNA の発現を確認したところ、海馬と比較して高レベルの発現が認められた。次に HMGA1a-StIP1 の結合を StIP1 の強制発現系を用いて検討した

結果、培養細胞および網膜において StIP1 と内在性 HMGA1a の結合が認められた。また HMGA1a-StIP1 の相互作用が STAT3 の活性化に関与すると推察されるため、HMGA1a/StIP1/STAT3 の結合および STAT3 の活性化を検討した。その結果、StIP1-STAT3 および HMGA1a-STAT3 の結合がそれぞれ認められ、HMGA1a-STAT3 の結合は StIP1 の強制発現により結合の低下が認められた。また HMGA1a 存在下において StIP1 の強制発現により STAT3 のリン酸化が誘導されることが認められた。この STAT3 のリン酸化の促進は HMGA1a が存在しないと認められなかった。

#### [ 総 括 ]

マウス網膜において HMGA1a の高レベルでの発現が認められ、HMGA1a および StIP1、STAT3 それぞれの結合が確認された。StIP1 の強制発現により HMGA1a-STAT3 の結合は低下し、また HMGA1a 存在下においてのみ、StIP1 による STAT3 リン酸化の促進が認められた。以上の結果より、StIP1 による STAT3 のリン酸化には HMGA1a-STAT3 の結合が必要であると推察される。

マウス網膜において HMGA1a の高レベルでの発現は、HMGA1a-STAT3 の複合体を形成させることが考えられる。この結合は、おそらく STAT3 の構造を変化させることにより、StIP1 や HIPK2 などの因子との相互作用を変化させ、その結果、STAT3 のシグナル伝達に影響を与えていることが推察される。網膜において STAT3 は分化シグナルおよび細胞死保護に関与することが報告されていることより、HMGA1a-STAT3 の相互作用が STAT3 シグナルに影響を与え、網膜独自の分化シグナルまたは細胞死保護に関与している可能性が示唆される。

#### 論文審査の結果の要旨

HMGA は胚性細胞に高レベルで発現し、非ヒストンクロマチン蛋白として転写調節に関与しているが、マウス網膜の光受容器細胞のような高度に分化した細胞において高レベルの発現が報告された。これは網膜においては HMGA が別な機能を有する可能性を示す。本研究では新たな HMGA1a の機能を解析するため、HMGA1a 結合蛋白質を同定し、相互作用を検討した。

HMGA1a は網膜においてのみ、STAT3 の結合因子として知られる StIP1 および HIPK2 と結合が認められた。HMGA1a が STAT3 のシグナル伝達に関与すると推察されるため、HMGA1a/StIP1/STAT3 の結合および STAT3 の活性化を検討した結果、StIP1 の強制発現により HMGA1a-STAT3 の結合は低下し、また HMGA1a 存在下においてのみ、StIP1 による STAT3 リン酸化の促進が認められた。

以上の結果は、HMGA1a の発現が STAT3 のリン酸化を制御している可能性を示唆するものであり、学位の授与に値すると考えられる。