

Title	Fam60a/Tera is a metazoan specific mSin3A interactor that is implicated in TET1 acti
Author(s)	鍋島, 了
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54044
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

〔 題 名 〕

Fam60a/Tera is a metazoan specific mSin3A interactor that is implicated in TET1 activity
(*Fam60a/Tera* は後生動物特異的なmSin3A結合因子でありTET1活性に関与する)

学位申請者 鍋島 了

The methylation of cytosine residues is a heritable epigenetic mark, involved in parasite DNA silencing and gene regulation. In this research, I showed that *Fam60a/Tera* is a component of mSin3A/HDAC complex and is implicated in DNA demethylase activity.

To know the molecular function of *Fam60a/Tera*, first I performed a binding partner screening. As a result, the mSin3A/HDAC co-repressor complex was identified as a binding partner of *Fam60a/Tera*. mSin3A/HDAC co-repressor complex works as a gene repressor when recruited to DNA by binding to transcription factors, modified histone binding factors or methylated CpG binding proteins. Most of *Fam60a/Tera*^{-/-} embryos are embryonic lethal. Some of them exhibit various morphological phenotypes, such as growth retardation, cardiac defects, neural tube defects, and placental defects. *Fam60a/Tera* localizes to gene promoter regions in the genomic DNA just like mSin3A and *Fam60a/Tera* target genes are mainly up-regulated in *Fam60a/Tera*^{-/-} embryos. These data indicate the *Fam60a/Tera* have an enhancing effect to repressor activity of mSin3A/HDAC co-repressor complex during embryogenesis. *Fam60a* protein conservation suggests that *Fam60a* is associated with DNA methylation and when co-overexpressed with TET1, *Fam60a* could suppress TET1 activity in a culture cell.

Bisulfite sequence analysis on a *Fam60a* target gene promoter shows reduction of DNA methylation level in E9.5 *Fam60a*^{-/-} embryo. However the reduction of DNA methylation was not observed in E7.5-E8.5 *Fam60a/Tera*^{-/-} embryos, indicating that aberrant DNA demethylation occur in *Fam60a/Tera*^{-/-} embryos. Finally increased TET1 and mSin3A recruitment to the target gene promoter was observed in *Fam60a* depleted ES cells. These data suggest that *Fam60a* is metazoan specific mSin3A interactor and is implicated in TET1 activity.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (鍋 島 了)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	濱田 博司
	副 査	教授	仲野 徹
	副 査	教授	八木 健
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>申請者は転写因子Oct3/4下流因子として同定されたFam60a/Teraの機能解析を、マウス胚で行った。その結果、Fam60a/TeraがmSin3A/HDAC複合体の因子であること、Fam60a/Tera欠損胚は胎生中期に全身性の形態異常を示すことを明らかにした。また、ChIP-seqやRNA-seqといったゲノムワイドな解析によりFam60a/Teraが遺伝子の転写開始点にリクルートされ、さらに遺伝子発現に対して抑制的に働く傾向があることを示した。mSin3A関連因子の中でも、mSin3A結合因子であるTET1 DNA脱メチル化酵素に対するFam60a/Teraの効果を調べた。Fam60a/TeraはTET1の持つ酵素活性を抑制し、Fam60a/Tera欠損胚では、DNA脱メチル化がFam60a/Tera標的遺伝子の転写開始点付近で亢進していることを明らかにした。これらの結果は新規因子Fam60a/TeraはmSin3A複合体の結合タンパク質であり、TETによる転写制御に関与することを示している。申請者は学位の授与に値するものと認める。</p>			