

Baf53a is involved in survival of mouse ES cells,  
which can be compensated by Baf53b

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2018-09-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00052068">http://hdl.handle.net/2297/00052068</a>

This work is licensed under a Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0  
International License.



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 132 号 氏名 朱 博  
論文審査担当者 主査 河崎 洋志  
副査 大黒 多希子  
平尾 敦

### 学位請求論文

題 名 Baf53a is involved in survival of mouse ES cells, which can be compensated by Baf53b  
掲載雑誌名 *Scientific Reports* 雑誌 第 7 巻第 14059 号 1 頁～14 頁  
平成 29 年 10 月掲載

SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体として知られている Baf (Brg1/Brm associate factor) 複合体は、細胞活動の様々な局面に関与している。マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) は、多分化能と自己複製能を持つ細胞株で、この能力は ES 細胞特異的な BAF 複合体 (esBAF 複合体) によって制御されている。Baf53a は、esBAF 複合体のサブユニットの一つである。当該学位請求論文では、ES 細胞における Baf53a の機能を解明した。

CRISPR/Cas9 システムを利用したテトラサイクリン誘導型 Baf53a コンディショナル・ノックアウト (cKO) ES 細胞を樹立し解析したところ、Baf53a 発現を停止しても未分化マーカー (Nanog, Oct3/4, Dax1, Esrrb) の発現量に変化は認められなかった。一方、細胞数計測や WST-1 解析、コロニー形成解析から、Baf53a の発現停止に伴い細胞死が認められ、p53 や p21 の発現が観察された。また、活性化型 caspase 3 が増加し、細胞死が誘導された。このことから、Baf53a は ES 細胞の生存に関与する可能性が示唆された。

最近の研究により、Baf53a と  $\beta$ -actin, c-Myc, Brg1 そして Tip60 とのタンパク質間相互作用が示された。興味深いことに、3 アミノ酸を人為的に変化させた変異型 Baf53a (E388A/R389A/R390A, Baf53a M3) は、タンパク質間相互作用が減弱することが示された。そこで、Baf53a cKO ES 細胞に野生型 Baf53a もしくは Baf53a M3 を過剰発現させることで、表現型がレスキューされるか検証した。その結果、Baf53a の発現停止に伴い観察された細胞死は、野生型 Baf53a によってレスキューされるものの、Baf53a M3 ではレスキューされなかった。興味深いことに、Baf53a のホモログとして知られている Baf53b によってもこの表現型はレスキューされた。Baf53a でレスキューした Baf53a KO, ES 細胞と Baf53b でレスキューした Baf53a KO ES 細胞は、共に未分化状態を示し、p21 の発現も抑制され、増殖を続けた。両者の遺伝子発現をマイクロアレイ法で網羅的に解析した結果、遺伝子発現様式は類似しており、Baf53a と Baf5b との機能的重複性が示唆された。以上から Baf53a は ES 細胞の生存に関与し、Baf53b は Baf53a の代替機能を持つ可能性が示された。

本論文は、クロマチンリモデリング複合体のサブユニットである Baf53a が ES 細胞の生存に関与していることを解明した研究課題であり、生命科学領域における貢献は大きく、学位授与に値するものと評価された。