

30W-am09

心筋特異的転写因子 GATA4 は GATA6 だけでなく、GATA4 自身とも結合する
○桑原 正和¹, 砂川 陽一^{1,2,3}, 寺田 太士¹, 杉本 明央¹, 刀坂 泰史¹,
和田 啓道³, 島津 章³, 藤田 正俊², 長谷川 浩二³, 森本 達也¹(¹静岡県大葉,
²京都院医, ³京都医療セ)

【目的】心筋特異的転写因子 GATA4 は、2つの Zinc finger を持ち、HAT 活性がある p300 や他の転写因子 MEF2、SRF、Cdk9、FOG、NKx2.5 などとコンプレックスを形成し、肥大反応を抑制している。また、GATA4 は、GATA 転写ファミリーの1つである GATA6 とも結合し、転写を制御することから、GATA4 同士も複合体を形成し、機能しているのではないかと考えた。そこで、本研究の目的は、GATA4 がホモダイマーを形成しているかどうかについて検討することである。

【方法・結果】GST タグのついた GATA4 と His タグのついた GATA4 を作成し、GST-pull down assay と、Western Blotting 法を行うことにより GATA4 同士が直接結合することが確認できた。次に、GATA4 の欠損変異体である GST-GATA4 Δ 255N(256-440aa)と Δ 324N(325-440aa)を作成し、ドメインマッピングを行ったところ、255N では、GATA4 との結合が見られたが、 Δ 324N では結合が見られなかった。同様に、GST-GATA4 Δ 256C(1-255aa)と Δ 325C(1-324aa)を作成し、ドメインマッピングを行ったところ、 Δ 256C では、GATA4 との結合が見られなかったが、 Δ 325C では、結合が見られた。

【考察】以上より、GATA4 は、C 側の Zinc finger domain(255aa~325aa)で複合体を形成し、肥大反応遺伝子の転写活性制御し、心筋細胞肥大が誘導する可能性が示唆された。GATA4 は、FOG、p300、NKx2.5 などの多くの転写制御因子と N 側の Zinc finger で結合するのに対して、C 側の Zinc finger は、DNA 結合に必要であることが知られており、GATA4 同士でコンプレックスを形成することにより、複合体の安定性と DNA 結合の特異性を高めている可能性が示唆された。