



Title	マウス Hox 遺伝子産物の転写制御下にある遺伝子群
Author(s)	友常, 大八郎
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38840
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、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

氏 名 友 常 大 八 郎

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 1 1 2 3 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 6 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項該当
理学研究科生理学専攻

学 位 論 文 名 マウス Hox 遺伝子産物の転写制御下にある遺伝子群

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 近 藤 寿 人

(副査)
教 授 徳 永 史 生 教 授 谷 口 維 紹

論 文 内 容 の 要 旨

Hox 遺伝子群は、ショウジョウバエのホメオボックス遺伝子である *Antp* 遺伝子に構造が類似した遺伝子群であり、マウスのゲノム中では、ショウジョウバエの *Antennapedia* および *Bithorax* 複合体 (*HOM-C*) 遺伝子に対応する 4 つクラスターを形成している。マウス胚の脊髄、脳において、Hox 遺伝子群は、頭尾軸に関して順序だった部位で発現しており (各 Hox クラスターの 3' 側の遺伝子が頭側、5' 側の遺伝子が尾側)、さらに Hox 遺伝子をジーンターゲティングで破壊したマウスの表現型から、哺乳類の発生過程において中心的役割をはたす転写因子をコードしている遺伝子群であると認識されている。この Hox 遺伝子のマウス胚発生におけるマスター制御遺伝子としての役割を分子レベルで解明するには、Hox 遺伝子産物が転写制御している遺伝子 (ターゲット遺伝子) を同定、解析する必要がある。

私は、まず、マウス Hox 蛋白質の DNA 結合因子としての性質を明らかにするため、Hox 遺伝子群の一つ、Hox C 4 遺伝子にコードされるタンパクを調整し、それが最も特異的に結合する塩基配列を決定した。この結果などから、*in vitro* で Hox 蛋白質が結合するのに必要な配列は、4 bp (ATTA) であることが示されたが、この結合能では *in vivo* における Hox 遺伝子のターゲット認識能を説明しがたい、つまり、ゲノム DNA 中に、この結合部位が過剰に存在しすぎるであろうと推測される。しかしながら、*in vivo* において、転写因子はリン酸化などの修飾、他の因子との相互作用、クロマチン構造などの影響を受け、ターゲット遺伝子の近傍にのみ、結合していると考えられる。

そこで私は、Hox 遺伝子産物のターゲット遺伝子をクローニングするため、転写因子 (Hox 遺伝子産物) の抗体によって、生体内で転写因子が結合している DNA 断片を免疫精製する方法の開発を行った。抗 Hox C 4 抗体、抗 Hox C 8 抗体をそれぞれ用いて免疫精製した結果、得られた DNA の中に Hox C 4 遺伝子近傍の DNA 断片、Hox A 7 遺伝子上流の DNA 断片などが有意に濃縮されていた。これらの DNA 断片は Hox のターゲットであると予想されていたものであることから、この方法が正しく働いていることが示された。これら、既知の DNA 断片の他に、有意に濃縮される DNA 断片をいくつか同定した。それらをもとに、近傍のゲノム DNA に存在する遺伝子の探索を行ったところ、未知の遺伝子 (ターゲット候補遺伝子) をいくつか発見できた。

Hox C 8 のターゲットとして得られた遺伝子、*mg1-1* は、ショウジョウバエの発生を制御するガン抑制遺伝子である *1(2)gl* と 39 % の相同性があり、哺乳類における新たなガン抑制遺伝子であることが示唆された。また、マウス胚を用いた *in situ* ハイブリダイゼーションの結果、Hox C 8 と *mg1-1* は脊髄などの組織で相補的に発現してお

り、Hox C 8 は *mg1-1* の発現を抑制していることが示された。これらのことから、Hox C 8 の発生機構における役割の1つは、*mg1-1* の発現抑制を介した細胞増殖や細胞接着の制御であると考えている。

Hox C 4 のターゲットとしては、二種類の遺伝子を解析しているが、1つは脊髄において、*Hox C 8* と *mg1-1* の関係と類似した、*Hox C 4* との相補的な発現パターンを示し、Hox C 4 によって発現抑制される遺伝子であると考えた。

論文審査の結果の要旨

胚発生に関わる転写制御因子は、Hox タンパク質群をはじめ多数知られているが、それらが具体的にどのような遺伝子を制御しているのかを明らかにすることが大きな懸案であった。本研究では、胚組織中で Hox タンパク質が結合した DNA 領域を、抗Hox 抗体を用いて精製する斬新な方法を考案し、Hox タンパク質の制御標的遺伝子のクローニングに成功した。優れた成果であるだけでなく、方法論の一般性から研究分野全体への影響も大きい。博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。