

Title	Analysis of function of transcription factor δ EF1 in mouse development by gene targeting
Author(s)	高木, 豪
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39969
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	高木 豪
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 12955 号
学位授与年月日	平成9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	Analysis of function of transcription factor δ EF1 in mouse development by gene targeting (突然変異マウス作製による転写制御因子 δ EF1 の発生過程における機能の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 寿人 (副査) 教授 吉川 和明 教授 秋山 徹

論文内容の要旨

δ EF1 はホメオドメインタンパクの一つであり、同時に二つのZn-フィンガークラスターを有するユニークな転写制御因子である。 δ EF1 の強い発現は、脊椎動物の胚発生過程において神経外胚葉や中胚葉由来の組織で特異的なパターンを持って観察され、発生過程における δ EF1 の関与が示唆されていた。個体発生の過程における δ EF1 の機能を明らかにするために標的遺伝子組換え法により変異体マウスを作製し、その解析を行った。変異体は δ EF1 蛋白質の代わりに β -galactosidaseが発現されるもの(Null-LacZ)と δ EF1 のカルボキシル基末端側のZn-フィンガークラスターを欠損した δ EF1 タンパク質を発現するもの(Δ C-fin)の2種類である。これらのホモ変異体は生後致死性を示したが Δ C-fin ホモ変異体の20%は成体まで達した。以下に主な表現型を述べる。

δ EF1 は胸腺T細胞で発現していることが知られている。そこで胸腺における δ EF1 変異の影響を調べた。二種類のホモ変異マウスに共通して胸腺の縮小がみられ、また胸腺T細胞の数の減少が観察された。

マウス胚発生初期において頭部神経冠細胞で δ EF1 の強い発現がみられる。頭部神経冠細胞は神経組織のみならず骨格を含む様々な頭部組織に分化する。そこで頭部形成における δ EF1 変異の影響を調べた。Null-LacZ ホモ変異マウスにおいて口蓋裂が観察された他、上顎および下顎骨、鼻軟骨の形成に異常がみられた。

δ EF1 は四肢形成において特徴的な発現パターンを示す。肢芽の間充織細胞における初期の均一な発現ののち、肢芽後方に δ EF1 の発現の局限がみられる。また軟骨凝集がおけるとその発現は軟骨膜にみられた。四肢形成における δ EF1 変異の影響を調べたところ、Null-LacZ ホモ変異マウスにおいて手根骨・足根骨の一部融合や関節の形成の異常などが観察された。またこの手根骨・足根骨の一部融合は軟骨前駆体が誤った場所に形成されたことにより生じた。このことは δ EF1 が肢の骨格形態の形成を調節している可能性を示唆した。

δ EF1 は体節で発現が観察される。脊柱形成における δ EF1 変異の影響を調べたところNull-LacZ ホモ変異マウスにおいて椎間板や肋骨などの形成の異常が観察された。Null-LacZ ホモ変異マウスでみられた表現型のいくつか、特に手根骨の融合は、複数のHox 遺伝子(特にDクラスター)の変異マウスにおいて観察されたものと高い類似性がみられた。また δ EF1 遺伝子の肢における発現はHoxDクラスターの遺伝子の発現と広い範囲で重なり合っていた。これらのことから δ EF1 とHox 遺伝子の間、あるいはそれらがコードする蛋白質の間に何らかの相互作用が存在する可能性を示した。またさらに δ EF1 変異体で影響のみられた他の骨格形成、胸腺T細胞分化においても δ EF1 遺伝子と他の遺伝子との相互作用が存在する可能性が考えられる。これらの相互作用を明らかにすることは個体発生の

理解に重要な意味を持つと思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ホメオドメインとZnフィンガーという2種のDNA結合ドメインをもつ転写制御因子 δ EF1が発生過程で発揮する制御機能を解析したものである。

まずマウス胚において、 δ EF1が頸部神経冠、肢芽、体節などで強く発現されていることを示した。次に、 δ EF1遺伝子に突然変異を持つマウスをES細胞における標的遺伝子組換え法を用いて作製した。この際に、 δ EF1タンパク質を完全に欠くもの(Null)とC-末端側のZnフィンガーを欠いた不完全なタンパク質を合成するもの(Δ C-fin)の2種類を作製し、それらの突然変異体を詳細に比較した点が特記される。

Δ C-finホモ接合体においてはT細胞の発生初期過程の阻害が顕著な表現型であったが、Nullホモ接合体では、T細胞の発生異常に加えて頭部骨格、四肢の骨格などの骨格要素の形態が変異し、骨格系全体にさまざまな異常が生じていた。これらの異常は、Hox遺伝子群の突然変異体を示すものと共通性があった。

以上の結果により、転写制御因子 δ EF1が2種の異なった組織の分化・形成を制御すること、それらにはおそらく異なったDNA結合ドメインが関与していることが示された。また、骨格系の形成において δ EF1がHox遺伝子群と相互作用をすることが示唆された。

この研究は、 δ EF1の作用の解析を通じて、胚発生過程の制御系の理解に大きく貢献したものであり、博士(理学)の論文として十分価値あるものと認められる。