The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Isolation and Characterization of the Novel Form of Myeloid Zinc Finger Transcription Factor (MZF-2)
Author(s)	関戸, かすみ
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40967
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	関（せき）　戸（ど）　かすみ
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　13993　号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学　位　論　文　名	Isolation and Characterization of the Novel Form of Myeloid Zinc Finger Transcription Factor (MZF-2) （好中球特異的な転写因子 MZF-2の単離とその解析）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　近藤　寿人 （副査） 教　授　長田　重一　　教　授　秋山　　徹　　教　授　吉川　和明

論　文　内　容　の　要　旨

骨髄性白血球の主成分である好中球は，造血幹細胞からG-CSFを含むサイトカインの作用によって，種々の中間段階を経て分化する。本研究では，好中球分化過程を分子レベルで理解するため，好中球／単球前駆細胞から好中球への分化において必須と考えられる転写制御因子を解析した。

ヒト MZF-1（hMZF-1）はC2H2タイプのZnフィンガータンパク質で，白血病患者の白血球における発現がきっかけとなって，そのcDNAが単離された。MZF-1は，その発現様式，及びアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた解析から，好中球への分化過程で重要な役割を果すと考えられた。

マウスの好中球分化過程におけるMZF-1の役割について解析するため，この因子のマウスホモログのcDNA及び染色体遺伝子を単離した。得られたcDNAは，hMZF-1と異なり，Znフィンガーをコードする3'側約半分の領域において高い相同性を示したものの，5'側の領域においては全く相同性を示さなかった。この新規のcDNA（MZF-2）はヒトにも存在し，その3'側の領域はhMZF-1と一致した。染色体遺伝子を解析すると，mMZF-2遺伝子は5つのエクソンから構成されていた。hMZF-1の配列は，このうち第4イントロンの後部と第5エクソンに相当する。このことから，MZF-1とMZF-2は異なる転写開始点から転写された同じ遺伝子の産物であると考えられる。また第1～4エクソンがコードするアミノ酸配列には，酸性アミノ酸に富む領域，及びLeRドメインといった特徴的なドメインが存在しており，MZF-2に重要な制御活性があることが予想された。

mMZF-2 mRNAは，骨髄球系細胞株に特異的に発現していた。特に，前駆細胞から好中球への分化が決定された細胞で発現されているのに対し，単球へと分化する細胞には発現されていないことから，好中球の分化に関与することが支持された。

次に，mMZF-2の転写制御活性についてコトランスフェクション法による解析を行った。野生型mMZF-2はレポーター遺伝子の発現に影響を与えなかったが，N末端側117アミノ酸を欠いた変異体（N末端欠失変異体）では強い活性化が観察された。この結果は，N末端側に転写活性を阻害する領域があることを示唆した。また一連の欠失変異体を解析から，ほぼ中央の領域が転写活性化に必要であることが明らかになった。MZF-1は転写活性化に必要な領域を欠いており，転写を活性化することができない。

mMZF-2の末端欠失変異体による転写活性化は，種々の細胞株のなかで，骨髄球系細胞に特異的であった。骨髄球系細胞特異的に存在するco-activatorがmMZF-2の中央の領域と相互作用することで，転写を活性化すると考えら

れる。事実，コトランスフェクションアッセイで，転写活性化に必要なドメインのみを同時に過剰発現させると，N末端欠失変異体が転写を活性化できなくなるという結果を得た。これは，co-activatorが競合的に奪われたためと理解される。

MZF-2による転写活性化は，自身のN末端領域を介した阻害作用，及びco-activatorとの相互作用によって制御されている。一方転写活性化ドメインを欠いているMZF-1は，競合的に標的遺伝子に結合することでMZF-2の活性を調整しているのかもしれない。これら2つの因子の作用が，好中球への分化過程で特異的に発現される遺伝子の転写制御に関与している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

細胞分化の分岐点で作用する転写制御因子には，細胞分化の成立に重要な役割を果たすものが多い。

申請者はまず，好中球とマクロファージの分化の分岐点で作用し，マクロファージの分化に必須であるZn-フィンガー蛋白質MZF-2の構造を明らかにした。DNA結合ドメインであるZn-フィンガークラスターがC末端側に位置し，N末端側の領域には，特徴的なアミノ酸配列が認められる。

申請者は，このN末端側の領域がMZF-2による遺伝子の活性化に必要であるが，その活性化能は最もN末端側の小領域によって分子内抑制を受けていることを明らかにした。そして，マクロファージへの分化シグナルが分子内抑制を解除し，標的遺伝子の活性化をもたらすというモデルを打ち立てた。

本研究は，細胞分化，転写制御のいずれの観点からも高く評価され，重要な知見をもたらしたものである。博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。