The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Two distinct subgroups of Group B Sox genes for transcriptional activators and repressors : their expression during embryonic organogenesis of the chicken
Author(s)	内川, 昌則
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41787
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

【38】

氏　　名	内川昌則（うちかわまさのり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　15243　号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生理系専攻
学位論文名	Two distinct subgroups of Group B *Sox* genes for transcriptional activators and repressors : their expression during embryonic organogenesis of the chicken （グループB *Sox*遺伝子における転写活性化因子と転写抑制因子をコードする異なった2つのサブグループ：ニワトリ胚器官形成期におけるそれらの発現）
論文審査委員	（主査） 教　授　近藤　寿人 （副査） 教　授　岡野　栄之　　教　授　濱田　博司

論文内容の要旨

【目的】

SOX因子は、性決定因子SryのDNA結合ドメインであるHMGドメインと相同性を示す転写制御因子であり、哺乳類では少なくとも20数種のメンバーからなるファミリーを構成している。HMGドメインの比較からSOXファミリーは7つのグループに分類される。グループ内ではHMGドメインは90%以上の高い同一性を示すが、グループ間では低い。更に全長のアミノ酸配列が決定されたSOX因子において、グループ内では全長にわたり保存されており、同様な制御機能を持つことが予想される。現在までに解析されたSOX因子は、すべて転写活性化ドメインを持つ。しかしその標的遺伝子は一部のSOX因子で少数知られているだけで、そのためSOXファミリーの生体内における実際の機能は明らかでない。

グループBに属する*Sox*遺伝子*Sox1*、*2*、*3*は、δ－クリスタリン遺伝子の水晶体特異的な発現を制御することが明らかになっている。そこで今回、グループBに属する*Sox*遺伝子に着目した。最初にグループBに属する*Sox*遺伝子の単離を行った結果、新たに*Sox14*、*21*を見いだした。そこで*Sox14*、*21*を含めたグループB に属する全ての*Sox*遺伝子の一次構造及びその機能を解析し、更に*in situ*ハイブリダイゼーション法を用い、ニワトリ胚器官形成期における発現を調べた。

【方法ならびに成績】

(1)　グループBに属するニワトリ*Sox14*、*21*の単離

ゲノムスクリーニングを行った結果、グループBに属する*Sox1*、*2*、*3*と高い相同性を示すHMGボックスを持つ、2つのニワトリ*Sox*遺伝子を同定した。塩基配列の比較から、既にマウスでHMGボックスのみ報告されていた*Sox14*と一つは一致し、もう一つは最近報告されたニワトリ*Sox21*であった。全長のアミノ酸配列を比較したところ、SOX14、21は全長にわたり保存されていたが、SOX1、2、3とはHMGドメイン及びそのすぐC末側の一部（グループBホモロジー）を除き、保存された領域は存在しなかった。このことからグループB は、*Sox1*、*2*、*3*のサブグループB1と*Sox14*、*21*のサブグループB2の2つに分けられることが示された。

(2)　*Sox14*、*21*の転写抑制能

SOX14、21のC末とGAL4 DNA結合ドメインの融合蛋白質を用いてその転写活性を調べたところ、TKプロモーターに対し転写抑制能を示した。実際、水晶体細胞において、SOX1あるいはSOX2によるδ－クリスタリンエン

ハンサーの活性化を、SOX14、21は阻害した。SOX21のC末を削ると、この阻害は失われた。このことからSOX14、21は、SOXファミリーにおいて初めて見いだされた転写抑制因子であり、その活性にはC末側が関与していることが明らかになった。

(3) グループB *Sox*遺伝子のニワトリ胚器官形成期における発現

胚発生過程におけるグループB全ての*Sox*遺伝子の発現を比較したところ、興味深い発現の重複が観察され、器官形成において機能的に相互作用することを示唆するものであった。重複して発現される*Sox*遺伝子の組み合わせは、おおよそ以下のように分類できる。1） 活性化SOX因子をコードするサブグループB1においては、中枢神経系や末梢神経系、感覚器原基などで、*Sox1*、*3*の発現領域は*Sox2*の発現領域にほぼ含まれた。2） 抑制化SOX因子をコードするサブグループB2では、*Sox14*、*21*が脊髄の介在神経など、中枢神経系のごく限られた領域で共通に発現された。またその発現は、*Sox21*から*Sox14*に切り替わるように観察された。3） 2つのサブグループ間では、中脳視蓋や脊髄、内耳や消化管、鰓弓など、多くの組織で*Sox2*と*Sox21*に重複した発現が観察された。4） その他、*Sox3*の始原生殖細胞、*Sox14*の肢芽の外胚葉性頂堤など、それぞれの*Sox*遺伝子に固有の発現も観察された。

【総括】

この研究でグループBに属する新しい*Sox*遺伝子を単離し、その*Sox14*、*21*が*Sox*遺伝子では初めての転写抑制因子をコードすることを明らかにした。このことからグループBは転写活性化因子であるサブグループB1と転写抑制因子であるサブグループB2の2つに分けられることが示された。ニワトリ胚器官形成期の発現の比較からも2つのサブグループが機能的に相互作用することが示唆された。つまり2つのサブグループB1、B2の*Sox*遺伝子が重複して発現された組織においては、その標的遺伝子は、活性化SOX因子と抑制化SOX因子のバランスによって制御されている可能性がある。このような制御が、時間的、空間的に高度に調整された細胞増殖や細胞分化を必要とする器官形成の基礎をなしていると考えられる。

論文審査の結果の要旨

SOX転写制御因子は、最近、細胞分化のスイッチの担い手として注目を集めている。申請者は、中枢神経系や水晶体分化に重要な役割を果たしているグループB *Sox*遺伝子群の網羅的単離と解析を行った。その結果、即知の*Sox 1*、*2*、*3*とは異なった新しい*Sox14*, *21*を見出した。更に、SOX1、2、3が転写活性化因子であるのに対して、SOX14、21は転写抑制因子であることを示した。胚発生期の組織では、転写活性化SOXと転写抑制SOXとが重複して発現される場合が多く、細胞分化が活性化SOXと抑制SOXのバランスによって制御されている可能性が示唆された。細胞分化に関わる転写制御を理解する上で、本研究の貢献は大きく、従って、本研究は博士（医学）の学位に値するものと考えられる。