The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Core-binding factor β interacts with Runx2 and is required for skeletal development |
| Author(s) | Carolina, Andrea Yoshida |
| Citation | 大阪大学, 2004, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/45151 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

【50】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | Carolina Andrea Yoshida（カロリーナ アンドレア ヨシダ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（歯　学） |
| 学 位 記 番 号 | 第　１８６２１　号 |
| 学位授与年月日 | 平成 16 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当<br>歯学研究科分子病態口腔科学専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Core-binding factor β interacts with Runx2 and is required for skeletal development.<br>（Core-binding factor βはRunx2依存性の骨格形成に必要である） |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）<br>教 授　高田　健治<br>（副査）<br>教 授　米田　俊之　　助教授　原田　英光　　講 師　豊澤　　悟 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

はじめに

骨は骨芽細胞によって直接形成されるもの（膜性骨化と言い主に頭蓋骨に起こる）と軟骨を経て骨に置き変わるもの（内軟骨性骨化と言い頭蓋骨以外のほとんどの骨に起こる）がある。

1997 年、ショウジョウバエの体節形成遺伝子の一つ、runt にホモロジーを持つ Runx2 が骨格系形成を支配する転写因子の一つとして登場した。

Runx ファミリー遺伝子に属した転写因子で、Runx2 のほか Runx1 と Runx3 がある。これらは、in vitro においては、それ自身 DNA 結合能をもたない Cbfb とヘテロダイマーを形成し DNA 結合する。RUNX1 と CBFB は急性骨髄性白血病の染色体転座に高頻度に関わっており、その原因遺伝子と考えられた。また RUNX2 は鎖骨頭蓋異形成症の原因遺伝子として特定された。

Cbfb は、骨形成に必要な遺伝子である

Cbfb はそれ自身 DNA 結合能を持たず、Runx ファミリーの遺伝子が持つ共通部分（DNA 結合ドメイン）に結合し、ヘテロゲイマーを形成する。

Cbfb は、Runx1 の機能には、必須であると報告されてきたが、Runx2 の機能には必要ではないと考えられてきた。また、Cbfb ノックアウトマウスは、骨ができる前に造血できずに死亡するため、Cbfb が骨形成に果たす役割を解明する事ができなかった。

実際 Runx1 のノックアウトマウスも Cbfb のノックアウトマウスも全く造血できずに死亡する。Cbfb ノックアウトマウスにおける造血をレスキューするために、まず造血系（特に赤血球系）に特異的に発現を誘導できる Gata1 プロモーターを用い、造血系に限局して Cbfb 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを作製した。次に、このマウスを Cbfb ヘテロ変異マウスと交配し、最終的に血液系細胞でのみ Cbfb を発現し、その他の細胞では cbfb を発現できないマウス（Cbfb-/-tg マウス）を作製した。Cbfb-/-tg マウスは出生時まで生存できたが、出生直後に呼吸不全により死亡した。これは胸郭の形成不全（骨化不全）によるものである。造血は赤血球系と巨核球系そして一部顆粒

球系細胞がレスキューされていた。しかし、骨形成はほとんど認められず、骨芽細胞分化も軟骨細胞の成熟も強く阻害されていた。すなわち、Cbfb は骨格形成、特に、骨芽細胞分化、軟骨細胞の成熟に必要であることが明らかとなった。さらに転写因子 Runx2 の DNA 結合および転写活性に Cbfb が必要であることを Cbfb-/-tg マウスの頭蓋冠由来細胞を用いて明らかにした。これは、Runx2 は、Cbfb とヘテロダイマーを形成することによって初めて DNA 結合でき、他の多くの骨・軟骨形成に関わる遺伝子の発現を調節できることを示している。Cbfb-/-tg マウスの頭蓋冠由来細胞は、in vitro で骨芽細胞への分化を認めないにもかかわらず Runx2 の発現は亢進しており、Runx2 は Cbfb 依存性に自分自身の転写を負に制御していた。

これらの結果より Cbfb は Runx2 の機能にも重要な因子であることが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、Cbfb のノックアウトマウスの造血障害をレスキューし、骨格形成における Cbfb の機能を明らかにすることである。

その結果 Cbfb は骨格形成、特に、骨芽細胞分化、軟骨細胞の成熟に必要であること、また Cbfb は転写因子 Runx2 の DNA 結合および転写活性に必要であること、さらに Runx2 は Cbfb 依存的に自分自身の発現を負に制御していることが明らかとなった。

以上の研究結果により、Cbfb は Runx2 の機能に重要な因子であることが明らかとなり、博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認める。