

Title	Mechanism of organizer-dependent activation of the Sox2 gene governing early neurogenesis
Author(s)	竹本, 龍也
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46482
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	竹本龍也
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第19862号
学位授与年月日	平成17年12月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Mechanism of organizer-dependent activation of the Sox2 gene governing early neurogenesis (神経誘導シグナルに応じる Sox2 遺伝子の発現制御機構)
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 寿人 (副査) 教授 八木 健 教授 西田 宏記

論文内容の要旨

Sox2 遺伝子は脊椎動物において、誘導を受けた予定神経細胞で発現する最も早い遺伝子である。この Sox2 遺伝子の中枢神経系における発現には、5つのエンハンサーが関与し、それぞれが異なった領域での活性を担っている。このうち、N-1 エンハンサーはオーガナイザーおよび原条領域周辺で活性を示し、後方神経の発生に関与していることが考えられた。このエンハンサーの解析を行うことで、神経誘導に関わるシグナルを同定できると考えた。

エンハンサーの中心領域の同定

エンハンサー活性になる中心領域の同定を行い 56bp の領域 (N-1c エンハンサー) が活性の特異性を持った最小単位であることが分かった。この N-1c エンハンサーに塩基置換を導入し、それぞれの塩基置換が活性に与える変化を解析した。活性の変化から、この N-1c エンハンサーには5つの転写制御因子が結合することが明らかになった (結合領域 Block A~E)。Block A~D には転写の活性化に関わる因子が、Block E には予定中胚葉領域でのエンハンサー活性を抑制する因子が結合すると考えられる。

Wnt シグナル・FGF シグナルによるエンハンサーの活性化

このエンハンサーの活性化に関与するシグナルの同定を行い、Wnt シグナルが Block A および B の LEF1 結合配列を介して活性化していることを明らかにした。また、FGF シグナルが Block D を介してエンハンサーの活性化に関与していることも分かった。これらのシグナルは予定中胚葉細胞も受け取っていると考えられるが、そこでは Block E を介したエンハンサー活性の抑制が行われている。この抑制の機構は未だ明らかではないが、Tbx6 が関与しているのではないかと考えられる。

BMP シグナルによる抑制

N-1c エンハンサーの活性化は、広くオーガナイザーおよび原条領域周辺で活性化される。しかしながら、原条周辺の一部の領域では、BMP シグナルにより Sox2 遺伝子の発現が抑制されている。BMP シグナルによる抑制を解除することで初めて Sox2 遺伝子の発現が開始される。BMP シグナルは N-1c エンハンサーの活性に影響を与えないことから、ほかの制御領域を介して抑制を行っていると考えられる。

Wnt や FGF シグナルにより活性化された細胞は、神経になるポテンシャルをもつが、同時に中胚葉になることも

できるのであろう。その後、BMP シグナルによる抑制を解除できた細胞は、Sox2 の発現を開始し神経へと分化する。また、陥入して中胚葉になる細胞は N-1c エンハンサーの活性を失う。BMP シグナルは個々の細胞の未分化状態を維持し、いずれの細胞運命へも分化しないように作用していると考えられる。

この研究により、神経細胞の分化を開始されるシグナル群が明らかになっただけでなく、将来神経になる細胞と、中胚葉になる細胞が分離する機構についても新しい知見が得られた。

論文審査の結果の要旨

動物の胚発生で最初に生み出される組織である神経系は、オーガナイザー領域の作用によって Sox2 遺伝子が活性化され、そして Sox2 を発現する神経板（神経系の前駆体細胞群）が形成されることによって発生がはじまる。申請者は、Sox2 遺伝子を制御する多数のエンハンサーの中から、オーガナイザー領域からのシグナルに応答して Sox2 遺伝子を活性化するエンハンサー N-1 を同定し、その詳細な解析を行った。エンハンサー N-1 の基本的な転写制御機能は N-1c と呼ばれる 56 塩基の領域によって支配されていることを示したのち、その領域全域にわたって微細な突然変異を導入し、それらの効果を分析した。その結果、エンハンサー N-1 は、Wnt シグナルと FGF シグナルの協同的な作用によってオーガナイザー近傍で活性化されるが、同時に隣接する中・内胚葉前駆体が神経系に分化するのを積極的に抑制する機構をも備えていることを示した。更に、エンハンサー N-1 が活性化された後も、BMP による抑制効果によって Sox2 遺伝子自身の活性化されるまでに時間的なずれが生じ、その間に神経系と中・内胚葉が分離することを示した。

この研究は神経系の発生を開始させるシグナル群を明らかにしただけでなく、神経系前駆体と中・内胚葉組織前駆体の分離の機構にも新しい知見をもたらした優れたものであり、博士（理学）の価値あるものと認める。