Osaka University Knowledge Archive

Title	Complementary expression pattern of Zfhx1 genes Sip1 and dEF1 in the mouse embryo and their genetic interaction revealed by compound mutants.
Author(s)	三好, 智也
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47672
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【4】

氏　　名	三（み）　好（よし）　智（とも）　也（や）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２０６０６　号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年６月 16 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	Complementary expression pattern of *Zfhx1* genes *Sip1* and *δEF1* in the mouse embryo and their genetic interaction revealed by compound mutants. （*Sip1*/*δEF1* 二重ノックアウトマウスを用いた Zfhx1 ファミリー転写制御因子の胚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　岡田　雅人　　教　授　八木　　健

論 文 内 容 の 要 旨

〈背景と目的〉

Zfhx1 ファミリー転写制御因子に属する Sip1 と δ EF1 は、タンパク質としての構造やその活性が類似し、かつ DNA 結合配列が同じであることを考えると、胚発生過程において互いがその役割を補償し合っている可能性が高い。そこで私は、胚発生過程における Sip1 と δ EF1 の役割の個性と共通性について明らかにするために、①それぞれの因子がどの時期から、どの組織において発現をしているのか、②一方の因子がもう片方の因子の発現を制御していることがあるのか、③*Sip1*/*δ EF1* 二重ノックアウトマウスを作製し、*Sip1*、*δ EF1* 単独のノックアウトマウスの表現型と比較することによって、各因子の機能的重複性や特異性、および Zfhx1 ファミリー転写制御因子全体としての胚発生過程における役割について検討を行った。

〈結果と考察〉

①*Sip1* と *δ EF1* の発現パターン

Sip1 の発現は E6.5 から始まり、*δ EF1* は E7.5 から始まっていた。また E8.5 以降、*Sip1*、*δ EF1* の発現量はほぼ同じであったが、発現している領域は多くの組織において相補的であることがわかった。具体的な例として、発生が進んだ神経組織においては未分化な領域では *Sip1* が、分化した領域では *δ EF1* が強く発現していた。また、沿軸中胚葉や筋節などの中胚葉由来組織、上顎、鼻などの顔面領域における間充織においても *Sip1* と *δ EF1* は相補的な発現パターンを示していた。

②互いの因子に対する発現制御

Sip1 ホモノックアウトマウス胚では、菱脳の神経板、前体節中胚葉において *δ EF1* の発現が上昇していた。本来これらの領域では *Sip1* が強く発現しており、野生型胚では *Sip1* が *δ EF1* の発現を抑制していると考えられる。

③*Sip1*/δ*EF1* 二重ノックアウトマウスから明らかになった Zfhx1 ファミリー転写制御因子の胚発生過程における役割

Sip1 ホモノックアウトマウス胚では神経組織において *Sox2* の発現が著しく減少していたが、菱脳、前体節中胚葉に隣接した神経板では *Sox2* が発現されていた。これらの領域は②で示した *Sip1* ホモノックアウトマウスにおいて δ*EF1* の発現が上昇している領域と一致しており、さらに *Sip1* ホモ；δ*EF1* ホモノックアウトマウス胚ではこの二つの領域でも *Sox2* の発現が減少していたことから Sip1 とδEF1 が同じメカニズムで *Sox2* の発現を制御していることが示唆された。

さらに *Sip1* ヘテロ；δ*EF1* ホモノックアウトマウス胚を調べたところ、脳室の波状化、鼻中隔の癒合不全などが観察された。これらの領域では *Sip1* と δ*EF1* の発現は相補的なものであり、*Spi1* と δ*EF1* が発現している異なった領域が関与し合うことによって、これらの領域が形成されていることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

胚発生の過程で類似した制御遺伝子群が、互いにどのように役割を分担しながら制御機能を発揮するのかを明らかにするのは、胚発生の調節を理解するうえで重要である。申請者は、２つの Zn-フィンガークラスターとホメオドメインとをもつ Zfhx1 転写因子群の２つの遺伝子 *Sip1* と δ*EF1* について、それらの機能分担と相互作用を研究した。⑴マウス胚発生期の発現分布と特異性の詳細な比較、⑵ノックアウトマウスを用いた相互制御の可能性の検討、⑶二重ノックアウトマウスと、単独のノックアウトマウスの表現型の比較を行い、次の結果を得た。⑴２つの遺伝子は円筒期胚以降で強く発現され、多くの場合、同一組織の異なった領域で発現される。⑵*Sip1* ノックアウトマウスでは δ*EF1* が異所的に活性化され、*Sip1* が δ*EF1* に抑制的に作用することが示されたが、この作用は非細胞自律的である。⑶*Sip1*（＋/－）ヘテロマウスは正常であり、δ*EF1*（－/－）ノックアウト胚は軽微な形態異常を示すのみであるが、*Sip1*（＋/－）/δ*EF1*（－/－）複合ノックアウト胚では大きな形態異常を生ずる。このことから、*Sip1* と δ*EF1* の間には、細胞非自律的な相互作用が存在することが示された。

本研究は、２つの *Zfhx1* 遺伝子が、胚で相補的な発現領域をもつだけでなく、細胞間の相互作用を介した機能補完を行っていることを明らかにし、胚発生にかかわる新しい制御機構を示したものであり、よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。