

Title	Differential Context-Dependent Effects of FOG-1 on Mast Cell Development and Differentiation
Author(s)	杉山, 大二郎
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49308
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	すぎやま だいじろう 杉 山 大 二 朗
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 2 2 1 8 6 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Differential Context-Dependent Effects of FOG-1 on Mast Cell Development and Differentiation (マスト細胞の分化段階依存的な FOG-1 の機能)
論文審査委員	(主査) 教授 仲野 徹 (副査) 教授 近藤 寿人 教授 米田 悦啓

論 文 内 容 の 要 旨

Friend of GATA-1 (FOG-1) is a binding partner of GATA-1, a zinc finger transcription factor with crucial roles in erythroid, megakaryocytic, and mast cell differentiation. *FOG-1* has indispensable roles for *GATA-1* function during erythro / megakaryopoiesis but *FOG-1* is not expressed in the mast cells. In this study, I analyzed the function of *FOG-1* on mast cell differentiation by using conditional gene expression system and *in vitro* hematopoietic induction from mouse embryonic stem (ES) cells in the presence of interleukin-3. Expression of *FOG-1* during the progenitor period brought about the lineage skewing from mast cells to neutrophils, namely, the expression inhibited the differentiation to mast cells and enhanced the differentiation to neutrophils. Analysis using a PU. 1 mutant revealed that this lineage skewing was caused by the disruption of the binding between GATA-1 and PU. 1, which is a prerequisite for mast cell differentiation. On the other hand, *FOG-1* expression in mature mast cells resulted in the loss of the phenotype of mast cells in morphology and gene expression, and this abnormality was reversible. In contrast to the lineage skewing, the loss of mast cell phenotype was brought about by the down-regulation of a bHLH transcription factor, *MITF*, which is indispensable for the mast cell differentiation and maturation. These results clearly showed that *FOG-1* inhibited the mast cell differentiation in a differentiation stage dependent manner and the different effects were due to different underlying molecular mechanisms.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、OP9 ストローマ細胞をフィーダーとして、マウス ES 細胞から血球系細胞を分化させる実験系を活用して、マスト細胞の分化に関わる転写因子の相互作用を研究したものである。マスト細胞は、GATA-1 と FOG-1 を発現する赤血球・巨核球、PU. 1 を発現する好中球・マクロファージのいずれともことなり、GATA-1 と PU. 1 を共発

現する特徴がある。

まず、マスト細胞分化初期に照準を絞って転写制御因子の操作をおこなった。Tet-off 系によって FOG-1 の発現を人為的に操作できる ES 細胞を作製して FOG-1 を強制発現する、また、GATA-1 と PU. 1 の複合体形成を阻害することが予想される PU .1 Δ C をウイルスベクターを用いて発現する、などの操作によってもたらされる効果を解析した。その結果をもとにして、(1)GATA-1 と PU .1 の複合体が形成されることがマスト細胞の分化に必要であること、(2)その複合体から PU .1 を遊離させると、好中球分化を導くと結論した。

また、ひとたび分化したマスト細胞での FOG-1 強制発現の効果を分析して、それが分化状態を変化させることなく、MITF 依存的な分泌顆粒形成を可逆的に阻害することを明らかにした。FOG-1 は分化段階に依存して、異なる機能をもつことを示した。これらの研究は、マスト細胞の成立の機構について重要な知見を与える。

以上の観点から、本論文は、博士（理学）の学位に値する。