The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Transcriptional regulation underlying the derivation of anterior neural plate from epiblast
Author(s)	岩渕, 真木子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49314
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

【88】

氏　　名	岩　渕　真木子（いわ ふち まき こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２３０８３　号
学位授与年月日	平成21年３月24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	Transcriptional regulation underlying the derivation of anterior neural plate from epiblast （胚盤葉上層から前部神経板への発生の進行を特徴づける転写制御機構）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　近藤　寿人 （副査） 教　授　村上富士夫　　教　授　濱田　博司

論 文 内 容 の 要 旨

Transcription factor gene *Sox2*, often taken as a hallmark gene of neural primordial state, is actually expressed as continuation from the preceding epiblastic stage. *Sox2* is regulated by many phylogenetically conserved enhancers, each having distinct spatial and temporal specificities. The *Sox2* expression in the epiblast and anterior neural plate is regulated by enhancer N-2. Enhancer N-2-deficent mouse embryos fail to express *Sox2* in both epiblast and anterior neural plate. At these stages, activity of enhancer N-2 depends on the same core sequence of 73 bp containing bipartite POU binding site, an OTX binding site and a ZIC binding motif. However effects of mutations in respective binding site and impact of the loss of OTX2 in *Otx2* knockout mouse indicate that in epiblast the enhancer N-2 is activated without OTX2 action, while in anterior neural plate this same enhancer is totally dependent on the activity of OTX2. POU binding sites and ZIC binding motif are essential for activation in both stages. Expression profile of these transcription factors indicate that functional POU factors switch from Class V (OCT3/4) to Class III (OCT6/BRN2), and recruitment of OTX2 as an activation partner of Class III POUs appear to underlie the derivation of anterior neural plate from epiblast. In addition to POU factors and OTX2, action of ZIC factors is essential for the activation of enhancer N-2 throughout these developmental stages. Cooperation of ZIC-POU (plus OTX) appears to be a new paradigm of transcriptional regulation underlying development of early stage embryos.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、前部神経板に限定された活性をもつ*Sox2*遺伝子のエンハンサーN-２の性質を活用して、胚盤葉上層(epiblast)から前部神経板が成立する過程の制御機構を解明することを目指したものである。

まず、エンハンサーN-2のノックアウトマウスでは、胚盤葉上層と前部神経板での*Sox2*の発現が失われることを示したうえで、エンハンサーN-2を活性化する転写制御機構の解析をすすめた。そして、エンハンサーN-2が、POUファミリー因子、OTX2、そしてZIC2/3という３種類の転写制御因子の協同的な作用によって活性化されることを示した。更に、Class V POU因子が活性をもつES細胞や胚盤葉上層では、N-2の活性化はOTX2を必要としないこと、しかしClass III POU因子を発現する前部神経板ではOTX2依存性になることを見出した。胚の中でのこれらの因子の発現の遷移が胚盤葉上層から前部神経板への発生の進行によく対応することから、Class V からClass IIIへのPOU因子の切換えが前部神経板の成立に重要であるというモデルを示した。

本研究は、これまでほとんど研究の手がかりがなかった、胚盤葉上層(epiblast)から前部神経板が成立する過程について、その制御機構を具体的に示した優れたもので、学位に値するものと認める。