



|              |                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | The Transcription Factor Jdp2 Controls Bone Homeostasis and Antibacterial Immunity by Regulating Osteoclast and Neutrophil Differentiation                                                                         |
| Author(s)    | 丸山, 健太                                                                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 2013, 博士論文                                                                                                                                                                                                   |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                    |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59832">https://hdl.handle.net/11094/59832</a>                                                                                                                                |
| 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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | まるやまけんた<br>丸 山 健 太                                                                                                                                                                                 |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医学)                                                                                                                                                                                           |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 5 8 9 7 号                                                                                                                                                                                      |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 25 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>医学系研究科予防環境医学専攻                                                                                                                                                                 |
| 学 位 論 文 名     | The Transcription Factor Jdp2 Controls Bone Homeostasis and Antibacterial Immunity by Regulating Osteoclast and Neutrophil Differentiation<br><br>(転写因子 Jdp2 は骨恒常性と細菌感染防御を破骨細胞と好中球の分化を制御することで調節する) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 審良 静男<br><br>(副査)<br>教 授 木下 タロウ 教 授 金倉 譲                                                                                                                                               |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔 目 的(Purpose)〕

Jun dimerization protein 2 (Jdp2) is a transcription factor that represses AP-1 dependent transcription via regulation of histone modification. Previous *in vitro* study revealed that Jdp2 is involved in osteoclastogenesis. However, the role of Jdp2 *in vivo* and its pleiotropic functions remain obscure.

### 〔 方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Here we generate *Jdp2*<sup>-/-</sup> mice and discovered its important roles, not only in bone homeostasis, but also in terminal differentiation of neutrophils. *Jdp2*<sup>-/-</sup> mice exhibited severe osteopetrosis due to impaired osteoclastogenesis. Furthermore, *Jdp2*<sup>-/-</sup> neutrophils are morphologically normal, but functionally defective, and surface expression of Ly6G and apoptosis were impaired. Additionally, C/EBP $\gamma$  activation and mRNA of primary granule genes and Bcl-2 were significantly increased. Jdp2 deficiency affected acetylation of histone in some genes, and among them we identified ATF3 as a novel repressor of neutrophil differentiation. Jdp2 orchestrates terminal differentiation of neutrophils via a dual mechanism. First, Jdp2 binds to C/EBP $\gamma$  and attenuates its DNA binding, leading to the proper primary granule mRNA and Bcl-2 expression levels. Second, Jdp2 binds to ATF3 promoter and inhibits its acetylation, leading to diminished ATF3 expression. Strikingly, reflecting

the impaired bactericidal functions and NET formation of neutrophils, *Jdp2*<sup>-/-</sup> mice are highly susceptible to *S. aureus* and *C. albicans* infection.

〔 総 括(Conclusion)〕

These findings above clearly indicate that Jdp2 plays as a pivotal role in *in vivo* bone homeostasis and host defense via regulating osteoclast and neutrophil differentiation.

論文審査の結果の要旨

Jdp2はAP-1ファミリーに属する転写因子であり、ヒストンアセチル化制御に関与することが知られている。しかし、血球分化におけるその機能や個体レベルでの生理的意義については謎に包まれていた。そこで申請者はJdp2ノックアウトマウスを解析し、このマウスがin vivoにおける破骨細胞分化の障害により大理石骨病を発症することを発見した。さらに申請者は、Jdp2ノックアウトマウスが細菌感染に対し易感受性であることを見出し、その原因が分化マーカーLy6Gの発現が減弱した機能異常を有する好中球にあることを同定した。好中球のJdp2はC/EBPaと結合しその転写活性を最終分化段階において抑制することで好中球機能を最適化させていた。また、好中球の分化マーカーLy6GはATF3によって抑制され、Jdp2はATF3のプロモーター領域に結合してヒストンを脱アセチル化することでATF3の発現を抑制し適切な分化状態を作り出していた。Jdp2が骨恒常性と細菌感染防御を破骨細胞と好中球分化に特異的な遺伝子の発現調節を介して制御していることを明らかにした申請者の報告は学位に値すると認める。