The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Runx1/Cbfb-Stat3-Tgfb3 signaling network modulates anterior region palatogenesis
Author(s)	Sarper, Safiye Esra
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69508
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name (SAFIYE ESRA SARPER)	
Title	Runx1/Cbfb-Stat3-Tgfb3 signaling network modulates anterior region palatogenesis (Runx1/Cbfb-Stat3-Tgfb3 シグナルは口蓋前方部の形成に重要である)

Abstract of Thesis

The cleft lip and/or palate (CLP) represents one of the major group of congenital birth defects. In order to accomplish the palatogenesis, precise temporospatial cellular and molecular regulation are essential and failure of either step could result in cleft palate. The mechanism of posterior palatogenesis is relatively well studied, however, the mechanism of anterior palatogenesis is largely elusive. Past study reported that *Runx1* loss mouse exhibited an anterior cleft palate. Runx1 is one of Runx gene family which work redundant and cooperative in several tissues. Cbfb is cofactor enhances their DNA-binding capacity and required for Runx dependent transcriptional regulation. To reveal Runx1 related cleft etiology and possible redundancy between Runx genes we use *Runx1* deficient mouse and *Cbfb* deficient mouse. In this study, both of epithelial-specific *Runx1* and *Cbfb* knock out mice demonstrated an anterior cleft with the persistent epithelial layer that disturbs the epithelial disintegration with mesenchymal confluence. Runx1/Cbfb deficiency resulted in anterior region specific downregulation of *Tgfb3* claimed Runx1/Cbfb-Tgfb3 pathway is region specific. The similarity between *Runx1* and *Cbfb* loss mouse phenotypes indicated that *Runx1* is the major gene in Runx1/Cbfb signaling regulating anterior palatogenesis. Furthermore, Stat3 phosphorylation was substantially disturbed at cleft regions in Runx1/Cbfb mutants. Pharmacological treatment of Stat3 inhibitor on wild-type palates demonstrated an anterior cleft with marked downregulation of *Tgfb3*. Altogether in this study, we identified Runx1/Cbfb-Jak/Stat-Tgfb3 as anterior palate specific novel gene network that is critical for anterior palate fusion via regulating apoptosis and proliferation functions in fusing epithelium.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（ Safiye Esra Sarper ）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	山城　隆
	副 査	教授	阪井　丘芳
	副 査	准教授	波多　賢二
	副 査	講師	阿部　真土

論文審査の結果の要旨

本研究は口唇口蓋裂の原因究明の為に Runx シグナルに関わる遺伝子のミュータントマウスを用いた探索を行い、Runx シグナルの口蓋裂発生における細胞学的な役割を解明することを目的としたものである。

その結果、上皮特異的に Runx シグナルを失ったマウスは口蓋の前方部のみに口蓋裂を呈する事が判明し、Runx シグナルは領域特異的に口蓋の癒合を制御している事を解明した。さらに同マウスの細胞生物学的な解析から口蓋前方癒合部の上皮は細胞死が優位に減少し、細胞増殖は増加を示す事を解明した。　また、同じ条件下で口蓋癒合時に必要なペリダームの除去が行われない事を明らかとした。これらの事は上皮における Runx シグナルが口蓋癒合時の上皮の挙動を精密に制御し正常な口蓋発生に関与する事を強く示唆している。　分子生物学的な解析からも同マウスでは胎生上皮の適切な動態に必要不可欠である TGFB3 等の顕著な部位特異的な発現低下を認めた。これらの事から口蓋癒合時の胎生上皮における Runx シグナルの低下は口蓋裂の原因となる事が強く示唆された。

本研究の結果は頭蓋顔面の発生、特に口蓋前方部の発生及び口蓋裂の病因解明に関する基礎研究である。特に Runx シグナルの口蓋前方部癒合における役割を詳細に解明している。これらの結果はヒトにおける口蓋裂発症機序の解明、治療法の開発において必要不可欠な知識となる。以上の事より本研究は博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。