

Title	Analysis of Stress- And Inflammatory Cytokine-Induced Ectodomain Shedding of HB-EGF
Author(s)	竹信, 尚典
Citation	
Issue Date	
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1570
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	たけのぶ ひさのり 竹 信 尚 典
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 0 4 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 6 月 17 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	Analysis of Stress- And Inflammatory Cytokine-Induced Ectodomain Shedding of HB-EGF (ストレスおよび炎症性サイトカインによって誘導される HB-EGF 切断機構の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田嶋 正二 (副査) 教 授 関口 清俊 教 授 目加田英輔

論 文 内 容 の 要 旨

Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) is a critical growth factor for a number of physiological and pathological processes. HB-EGF is synthesized as a membrane-anchored form (proHB-EGF), and proHB-EGF is cleaved at the cell surface to yield soluble HB-EGF by a mechanism called "ectodomain shedding." I show here that the ectodomain shedding of proHB-EGF in Vero cells is induced by various stress-inducing stimuli, including UV light, osmotic pressure, hyperoxidation, and translation inhibitors. The pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β also stimulated the ectodomain shedding of proHB-EGF. An inhibitor of p38 MAPK (SB203580) or the expression of a dominant-negative (dn) form of p38 MAPK inhibited the stress-induced ectodomain shedding of proHB-EGF, whereas an inhibitor of JNK (SP600125) or the expression of dnJNK1 did not. 12-*O*-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) and lysophosphatidic acid (LPA) are also potent inducers of proHB-EGF shedding in Vero cells. Stress-induced proHB-EGF shedding was not inhibited by the inhibitors of TPA- or LPA-induced proHB-EGF shedding or by dn forms of molecules involved in the TPA- or LPA-induced proHB-EGF shedding pathway. Reciprocally, SB203580 or dnp38 MAPK did not inhibit TPA- or LPA-induced proHB-EGF shedding. These results indicate that stress-induced proHB-EGF shedding is mediated by p38 MAPK and that the signaling pathway induced by stress is distinct from the TPA- or LPA-induced proHB-EGF shedding pathway. Stress-induced shedding was inhibited by metalloprotease inhibitor, but putative dominant negative form of ADAM9, ADAM10, ADAM12 and ADAM17 did not block the stress-induced shedding. These results suggest that p38 MAPK-mediated shedding pathway required metalloproteases, but ADAM9, 10, 12 and 17 are not involved in this process.

論文審査の結果の要旨

ヘパリン結合性上皮細胞成長因子 (HB-EGF) は多くの生理的、病理的過程で重要な役割を果たす成長因子である。HB-EGF は膜結合型 Pro 型として合成され通常は膜表面に局在するが、これが様々な刺激により切断され生理的な成長因子として機能することになる。竹信君はこの切断が、様々なストレスにより起きること、そしてその情報伝達経路が従来言われていたものとは異なり、p38 MAPK の経路によることを証明した。これらの結果は、動脈硬化などストレスにより引き起こされる病理的な反応の分子機構を考える上で重要な知見を与えるものである。よって本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値があるものと考えられる。