

Title	Studies on the difference between effects of NGF-and EGF-treatments on regulation of cyclin-dependent kinase activity in neuronal cells
Author(s)	宮武, 美枝
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39057
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

氏 名	宮 武 美 枝
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 7 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物化学専攻
学 位 論 文 名	Studies on the difference between effects of NGF - and EGF - treatments on regulation of cyclin-dependent kinase activity in neuronal cells (神経細胞におけるサイクリン依存性キナーゼ活性制御に対する NGF と EGF の効果の違いに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中 川 八 郎 (副査) 教 授 畠 中 寛 教 授 浅 野 朗

論 文 内 容 の 要 旨

P C 12h 細胞は種々の神経栄養因子や増殖因子に対する受容体を持ち、それらの細胞内情報伝達機構のモデル系としてよく用いられている。神経成長因子 (NGF) や塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) は P C 21h 細胞に対して増殖を抑制し神経突起を伸展させ、VGF 等の発現を誘導して、神経様細胞への分化を促進する。一方、上皮成長因子 (EGF) は増殖を促進し、VGF 等の遺伝子発現や長い神経突起の伸展は誘導しない。このような分化と増殖を引き起こす細胞内情報伝達機構の差異を見つけることを目的としてサイクリン依存性キナーゼ (Cdk) の発現量とその活性を調べた。まず Cdk 2 の発現量を P C 12h 細胞においてウエスタンブロット法を用いて調べた処、Cdk 2 の量は NGF, EGF 処理によって殆ど変化せず一定であった。次に、Cdk 2 抗体の免疫沈降物のヒストン H 1 キナーゼ活性を測定した処、NGF 7 日間処理後では処理前の約半分に減少していたが、EGF 処理後 7 日目では活性の上昇がみられた。前述の様に Cdk 2 の発現量は余り変化しないので、NGF と EGF 処理による活性の変化は発現量以外の要因によって制御されている可能性がある。Cdk の脱リン酸化による正の活性調節は cdc25 スレオニン/チロシンフォスファターゼによって触媒されている。cdc25 は現在の処三種が見い出され、各々別の種類のサイクリン-Cdk 複合体を活性化すると考えられている。cdc25 A の基質は Cdk 2 であると予想されるが、まだ Cdk 2 を活性化しうるか否かは報告されていない。私はラット cdc25 A をクローニングし、まず脳の発生段階や P19 細胞での発現パターンをノーザンブロット法によって調べると Cdk 2 のそれと良く一致した。次に、cdc25 と GST の融合蛋白質 (GST-cdc25 A) を用いて cdc25 A も Cdk 2 を活性化し得ることが示された。さらに過剰量の GST-cdc25 A を加え Cdk 2 活性に対する影響を調べた処、NGF 処理後や未処理のものは同程度の活性上昇を示したが EGF 処理後のものは活性化の度合いが小さく、EGF 処理後 Cdk 2 がより脱リン酸化されていることが間接的に示された。以上のことから NGF による Cdk 2 の活性阻害は調節部位のリン酸化によるものではないが、EGF による Cdk 2 の活性上昇はその脱リン酸化によって起こる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は P C 12h 細胞を用いてサイクリン依存性キナーゼ 2 (Cdk 2) の活性が分化を促進する NGF 処理後減少

し、増殖を促進する EGF 処理後に増加していることを見い出すと共に、特に EGF 処理後の活性上昇が Cdk 2 の活性調節部位の脱リン酸化に起因していることを明らかにしている。本論文は分化と増殖を誘導する細胞内情報伝達機構の差異を細胞周期の制御因子の活性制御機構の中に見い出した最初のもので、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。