



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39057">https://hdl.handle.net/11094/39057</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">大阪大学の博士論文について</a>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11741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

PC12h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PC21h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。この様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Cdk2の発現量をPC12h細胞においてウエスタンプロット法を用いて調べた処、Cdk2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、Cdk2抗体の免疫沈降物のヒストンH1キナーゼ活性を測定した処、NGF7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Cdk2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。cdc25Aの基質はCdk2であると予想されるが、まだCdk2を活性化しうるか否かは報告されていない。私はラットcdc25A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プロット法によって調べるとCdk2のそれと良く一致した。次に、cdc25とGSTの融合蛋白質(GST-cdc25A)を用いてcdc25AもCdk2を活性化し得ることが示された。さらに過剰量のGST-cdc25Aを加えCdk2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Cdk2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Cdk2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Cdk2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PC12h細胞を用いてサイクリン依存性キナーゼ2(Cdk2)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Cdk2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。