The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Mechanism underlying myelin-specific gene expression
Author(s)	米増, 知子
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40828
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

【45】

氏　　名	米増知子（よねます ともこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　13657　号
学位授与年月日	平成10年3月25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	Mechanism underlying myelin-specific gene expression （ミエリン産生細胞に特異的な遺伝子発現調節機構）
論文審査委員	（主査） 教　授　畠中　寛 （副査） 教　授　吉川　和明　　教　授　二井　將光　　教　授　池中　一裕

論文内容の要旨

中枢ミエリン産生細胞であるオリゴデンドロサイトは神経細胞の軸索に巻きつきミエリン鞘を形成するという独特の分化を遂げる。ミエリン産生細胞はミエリン形成期以降、それまでとは比較にならないほどの膨大な膜構造を形成維持するため、絶えず脂質や蛋白質を合成・輸送せねばならない。つまり未分化なオリゴデンドロサイトがミエリン形成という劇的な変化（つまり最終分化）を遂げる際、細胞内部ではミエリン構成成分をコードする遺伝子をはじめ様々な遺伝子に一斉に転写のスイッチが入ることになるが、その分子構造はほとんど知られていない。

CGT(UDP - galactose:ceramide galactosyltransferase)はミエリンの主成分である糖脂質GalC(galactocerebroside)の生合成の最終段階を触媒する酵素で、その遺伝子の発現パターンはミエリン形成とよく呼応している。私はCGT遺伝子を用いてミエリン産生細胞特異的な転写調節機構を解析した。

まず既知の配列をもとにゲノムライブラリーよりCGT遺伝子のプロモーター領域をスクリーニングした。この領域の内、様々な5'末端から＋49の部分を切りだし、ホタルのルシフェラーゼを含む発現ベクターに組み込んだ。これらを細胞に導入しそのルシフェラーゼ活性を測定することで、プロモーター活性を知ることが出来る。遺伝子導入を行う対象として、CGT遺伝子を発現していたCG4細胞と全く発現が認められなかったNIH3T3細胞とを選択した。プロモーターアッセイの結果、-309bpからの領域によって、CG4細胞においてはベクターのみを導入したコントロール細胞群とくらべ約20倍もの活性が認められるのに対して、NIH3T3細胞においてはコントロールの2倍前後の活性しか認められないことが分かった。さらにCG4細胞においても-99bpまで削り込んだ場合では、NIH3T3細胞でみられるのと同程度の低い活性しか得られなくなることが分かった。以上のことより、CGT遺伝子の組織特異的な発現に携わる配列は-309から-99の領域に存在することが分かった。

コンピューター検索により、この領域にはミエリン構成蛋白であるMBP、PLPにおいて既に組織特異的な発現にかかわることが示唆されている配列や、SPIのように広範に発現されている転写因子の結合部位が数個存在していることが分かった。ゲルシフトアッセイにおいて認められた-141から-99の領域への蛋白質の特異的結合は、この領域が機能的なエレメントを含んでいる可能性を強く示唆する。

論文審査の結果の要旨

本研究は、中枢神経系のミエリン産生細胞であるオリゴデンドロサイトの最終分化の分子機構を明らかにする目的で、CGT（UDP-galactose:ceramide galactosyltransferase）遺伝子のスイッチ ON, OFF のメカニズムを探り、遺伝子発現の観点からオリゴデンドロサイトの分化機構にアプローチしたものである。その結果、CGT 遺伝子の組織特異的発現を司るプロモーター領域の同定において興味ある知見を見いだしており、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。