

Title	Modulation of Biological Activities of Fibronectin by the Alternatively Spliced EDA Segment
Author(s)	眞鍋, 理一郎
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41227">https://hdl.handle.net/11094/41227</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	眞 鍋 理 一 郎 ま べ り い ち ろ う
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 2 2 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 12 月 16 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Modulation of Biological Activities of Fibronectin by the Alternatively Spliced EDA Segment (選択的スプライシング領域 EDA によるフィブロネクチン生物活性の制御)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 関 口 清 俊 (副査) 教 授 田 嶋 正 二 教 授 中 西 康 夫 教 授 祖 父 江 憲 治

### 論 文 内 容 の 要 旨

細胞外マトリックス (ECM) の主要構成成分であるフィブロネクチン (FN) は、その細胞接着活性により、細胞の足場となるとともに、レセプターであるインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  との結合を介して細胞の運動や増殖を制御していることが知られている。フィブロネクチンには mRNA の選択的スプライシングにより複数のアイソフォームが存在するが、細胞の増殖や運動が盛んな組織では、EDA と呼ばれる可変領域を持つ FN が選択的に発現していることが知られている。このことから、EDA は FN の機能調節に深く関わっていると考えられた。そこで、複数の組換え FN アイソフォームを調製し、細胞接着活性を比較したところ、EDA を持つ FN はそれを持たない FN に比べ細胞接着活性が強いことを見出した。インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  と FN の結合活性を調べたところ、この活性も EDA によって亢進していた。インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  は FN の細胞接着ドメインを認識すること、EDA そのものには細胞接着活性が無いことから、EDA による FN の細胞接着活性の亢進は、FN の細胞接着ドメインとインテグリンとの結合活性の増強によることが明らかとなった。一方、FN の細胞接着ドメインを含む断片では EDA によるインテグリン結合活性の亢進は認められなかった。このことから、EDA による FN 細胞接着活性の亢進は、EDA の挿入によって FN のコンフォメーションが変化し、細胞接着ドメインがよりインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  に認識されやすくなるためと考えられた。次に、FN の細胞増殖活性に及ぼす EDA の効果を、DNA 合成誘導活性を指標に調べた。その結果、EDA は FN による DNA 合成誘導を強く促進した。このとき、DNA 合成に関わる ERK2, cyclin D1, pRb を介したシグナリング伝達も EDA によって増強されていた。以上の結果から、EDA における選択的スプライシングは FN とインテグリンの相互作用を調節する新たな制御メカニズムであることが明らかとなった。FN には EDA を含む高活性型と EDA を含まない低活性型が存在し、細胞はこの活性型の変換を通じて自身の微細環境である ECM の分子構成を変化させ、増殖、運動能を自ら調節していると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

細胞外マトリックスの主要な接着蛋白質であるフィブロネクチンは、選択的スプライシングによる分子多様性を示すことが知られている。真鍋理一郎君は選択的スプライシングにより生じる4種類のアイソフォームをcDNA強制発現系を構築して均一に精製することに成功し、これらの生物活性の詳細な解析から、EDAと呼ばれる可変領域での選択的スプライシングがフィブロネクチンの活性制御を行っていることを発見した。また、フィブロネクチンの選択的スプライシングが基質依存的な細胞周期の制御に関わっていることを明らかにし、生体内での選択的スプライシングの癌胎児性の制御の生理的意義を解明することに成功した。これらの研究成果は、細胞外マトリックスによる細胞形質制御の理解に大きく貢献するものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。