

Title	C-type Natriuretic Peptide : Cell-type Specific Promoter Function and Regulation by a Transcriptional Regulation Factor for Transforming Growth Factor- $\beta$ -Induced Gene Expression
Author(s)	大多, 茂樹
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3129286">https://doi.org/10.11501/3129286</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名	おお きた しげ き 大 多 茂 樹
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 13256 号
学位授与年月日	平成9年3月25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	C-type Natriuretic Peptide: Cell-type Specific Promoter Function and Regulation by a Transcriptional Regulation Factor for Transforming Growth Factor- $\beta$ -Induced Gene Expression (C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)遺伝子の発現調節機構: 組織特異的発現と転写調節因子)
論文審査委員	(主査) 教授 崎山 文夫  (副査) 教授 京極 好正 教授 田嶋 正二 教授 永井 克也

#### 論文内容の要旨

C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は構造的にA型(ANP)やB型(BNP)との相同性が高いことから、ANPペプチドファミリーの一員として哺乳類で三番目に見い出されたものである。CNPはANP、BNPと異なり、ラットでは中枢系などで検出される。このことは、CNPがANPやBNPと異なる生理機能をになっていることを示唆するが、その生理機能に関しては未だ不明な点が多い。本研究は、CNPの生理機能を明らかにすることを目的として行ったもので、CNPプロモーターが作用しうる細胞系を用いて組織特異的あるいは刺激特異的な発現調節機構とCNPの発現制御因子の解析を主な課題とした。ラット下垂体由来GH3細胞で最大のCNPプロモーターの転写活性を見いだしたことにより、この系を用い詳細な解析をすることにし、種々のキメラプロモーターを作成し解析した。その結果、CNPプロモーターの転写を負に調節する領域および正に調節する領域を同定できた。そして、正に転写を制御する領域中には二つのほぼ等価なGC-rich シスエレメントおよびcAMP応答配列(CRE)様シスエレメントが存在し、これらのシスエレメントが協調的に作用していること、およびGC-rich エレメントがCNPプロモーター活性の90%を担い、その組織特異的機能発現に関与していることを明らかにした。これらの結果からCNPの下垂体前葉ソマトトロフ(成長ホルモン分泌細胞)での発現が示唆されるとともに、CNPが下垂体での局所的な調節因子として働く可能性が示された。さらに、CNPプロモーターの転写活性がTGF- $\beta$ 1刺激により亢進されること及び、この作用が先に述べたGC-rich エレメントを介することが明らかとなったため、このエレメントに作用する転写因子をクローニングすることにした。その結果、ラットTSC-22(TGF- $\beta$ 1 stimulated clone-22)を同定し、その機能解析を行った。GH3細胞およびヒト血管内皮培養細胞の系において、TSC-22を強制発現させたところCNPプロモーターの活性を亢進することを明らかにした。さらに、GH3細胞およびヒト血管内皮培養細胞の系においてTGF- $\beta$ 1及びIFN- $\gamma$ 刺激によるTSC-22およびCNPの発現誘導の相関が認められた。これらのサイトカインによる発現誘導パターンの相関性およびTSC-22のCNPプロモーターへの作用の解析より、TSC-22がTGF- $\beta$ 1のシグナルの下流に位置し、さらに核内転写調節因子としてCNPプロモーターの機能発現に関与していることが明らかとなった。このようにTGF- $\beta$ 1により誘導されるTSC-22の転写因子としての機能を初めて明らかにした。

本研究において、CNPが下垂体前葉細胞で恒常的に発現することを明らかにすると同時に、CNPプロモーターの機能発現を担うシスエレメント及びそれに作用する転写因子を新たに同定することができた。このことは、CNP遺伝子の組織特異的恒常性発現やサイトカインによる誘導性発現の調節機構の解明において重要な発見である。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、生理作用の解明を目的として行ったC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP)の発現と制御の研究において、新しい転写調節因子(TSC-22)を見いだし、その構造、機能、発現部位、情報伝達機構への関与の詳細を明らかにしたものである。得られた知見は重要であり、本論文は、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。