



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	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	おお だ 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 1 3 2 5 6 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) との相関性が高いことから、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。