



Title	PAI-1遺伝子の細胞密度依存的な発現抑制はElk-3によって起こる
Author(s)	中尾, 和幸
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/57743">https://hdl.handle.net/11094/57743</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	なか お かず ゆき
博士の専攻分野の名称	博士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 9 4 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	PAI-1遺伝子の細胞密度依存的な発現抑制はElk-3によって起こる
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 米田 悅啓 (副査) 教授 田中亀代次 教授 平岡 泰

## 論 文 内 容 の 要 旨

細胞-細胞間の接触によって誘導される様々な制御シグナルは、胚発生や血管新生において重要な働きを担っている。培養細胞では接触阻害という現象が知られており、正常な細胞は高密度になって互いに接触すると増殖や運動が抑制される。一方で、癌化した細胞は無秩序に増殖し、腫瘍形成を招く。また、接触阻害は個体発生において組織や臓器の形成、成体後のそれらの維持に必須の性質である。従って、この機構は多細胞生物の構築と維持の為の基本的機構であると考えられる。このように、細胞間の接触による細胞機能の制御は個体が生存していく上で極めて重要な意味をもつが、その機構は十分には明らかとなっていない。とりわけ、核と細胞質間で行われる情報交換のメカニズムの解明はほとんどなされていない。細胞外からもたらされるシグナルや細胞内で発生したシグナルの多くは最終的に核へと伝えられることから、核に情報が伝えられる機構を解明することは、シグナル経路の全容を理解する上で非常に重要な意味を持つ。

本研究では、細胞間接触時に核へ情報が伝えられる機構を解明するための第一歩として、細胞接触の指標の一つである細胞密度に着目し、細胞密度に依存して発現量が変化する遺伝子を先ず同定し、さらには、その発現を制御する因子を同定し細胞内動態の解析を行うことにした。DNAマイクロアレイを用いて、細胞を疎な状態と密な状態で培養した場合に、発現量が異なる遺伝子のスクリーニングを行った結果、密な状態で培養した場合に、PAI-1遺伝子の発現量が顕著に減少していることを見出した。Luciferase reporter assayとgel shift assayから、高密度培養時にみられるPAI-1遺伝子の発現量の減少は、転写因子Elk-3による転写抑制によるものであることが分かった。また、細胞密度依存的に、Elk-1とElk-3が細胞内局在を変化させることを明らかにした。加えて、Rac1、MEK1/2、Rockなどのシグナル伝達因子がPAI-1遺伝子の発現制御に関与していることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

正常な細胞では増殖が進み高密度になって互いに接触すると増殖や運動が抑制される接触阻止という現象が知られている。一方、癌化した細胞では接触阻止が認められず無秩序に細胞が増殖する原因となる。この接触阻止の機構は十分には明らかになっていない。中尾和幸君は細胞間接触によって誘導される制御機構を解明する第一歩として、細胞接觸の指標の一つである細胞密度に依存して発現量が変化する遺伝子の探索をDNAマイクロアレイによって行った。その結果、細胞が高密度になった時に発現が減少する遺伝子としてPAI-1を同定した。そして、高密度培養時にみられるPAI-1遺伝子の発現量の減少は、転写因子Elk-3による転写抑制によることを明らかにした。さらに、高密度培養時にElk-3が細胞質から核へと細胞内局在を変化することを見つけた。上記の成果は、細胞密度の上昇によって誘導される新しい細胞機能を明らかにしたものであり、博士（理学）の学位を受けるに値する。