

(9)

氏名(生年月日)	イケ 池	タ 田	ヒロ 宏	ミ 美
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	甲第340号			
学位授与の日付	平成13年2月23日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	TGF- β 1 遺伝子の新しいスプライシングバリエントの同定と解析			
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏			
	(副査) 教授 高桑 雄一, 門間 和夫			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

TGF- β 1 は細胞増殖因子として発見されたが、現在までにその他の多彩な作用が報告されている。心血管系においても心筋の分化・発生の他、心線維化、心肥大等で重要な因子として働いていることが知られている。

我々は未分化細胞を心筋細胞に分化誘導し TGF- β 1 の発現様式を検討していたところ、心筋分化と共に発現が増加する TGF- β 1 の新しいスプライシングバリエントを発見したので報告する。

〔方法〕

未分化細胞であるマウス胚性癌細胞(P19細胞)をレチノイン酸 10^{-8} M の培養系で心筋細胞に分化誘導した。各培養日毎に RNA を抽出し、これを鋳型として既報の TGF- β 1 cDNA 塩基配列から作製したプライマーを用いて RT-PCR を施行した。心筋分化と共に漸増する未知の PCR 産物を認めたので、これをサブクローニングして、塩基配列を決定した。さらに、未知の部分と既知の TGF- β 1 部分の間で RT-PCR を施行し、全翻訳領域と思われる塩基配列を得たので、これを解析した。RNase Protection Assay や PCR-サザンプロット法にて発現様式を検討した。培養マウス心線維芽細胞を用いて、アルドステロンによる発現様式の変化を検討した。

〔結果〕

未知の PCR 産物は塩基配列解析により、TGF- β 1 のスプライシングバリエントであることが明らかに

なった。RNase Protection Assay によっても確認され、マウス胎生 11.5 日から発現を認め、成人マウスでは脾臓と心臓で、培養細胞では線維芽細胞系の NIH/3T3 細胞や L 細胞で多く発現していた。アルドステロンによりその発現は抑制された。

〔考察〕

既知の TGF- β 1 は心血管系においても生体維持や病的状態に重要な役割を担っている。また、アルドステロンの心臓に対する研究も近年進んでおり、線維芽細胞でのコラーゲン合成酵素の産生を促進するという報告がある。

今回発見した TGF- β 1 のスプライシングバリエントは、既知の TGF- β 1 とはカルボキシ末端を異にする蛋白をコードすると推定された。これにより立体構造も変化する可能性があり、受容体への結合を始め、細胞内情報伝達系に対する影響が考えられ、今後、立体構造の解析も機能を考える上で重要である。

また、その発現が心筋分化と共に増加し、培養マウス線維芽細胞において、アルドステロンにより抑制されたことは大変興味深く、心筋分化や心線維化調節における何らかの関与を示唆するものと考えられる。

〔結論〕

心臓、脾臓に多く発現している TGF- β 1 の新しいスプライシングバリエントを発見した。心筋分化や線維化調節に何らかの作用を有している可能性が示唆された。

論文審査の要旨

TGF- β 1 は細胞増殖因子であるが、心血管系においても心筋の分化・発生の他、心線維化、心肥大等で重要な因子として注目されている。我々は未分化細胞を心筋細胞に分化誘導し、TGF- β 1 の発現様式を検討する過程で未知の PCR 産物を発見した。本研究の目的はその未知の PCR 産物の同定と解析をすることである。その結果、塩基配列解析により TGF- β 1 のスプライシングバリエントであることが明らかとなり、RNase Protection Assay によっても確認され、マウス胎生 11.5 日から発現を認め、成人マウスでは脾臓と心臓で、培養細胞では線維芽細胞系の NIH/3T3 細胞や L 細胞で多く発現した。アルドステロンによりその発現は抑制された。

本研究で明らかにされた TGF- β 1 の新しいスプライシングバリエントは心筋分化や線維化調節に関与することが示唆されており、学術上のみならず、臨床上極めて意義の高い研究である。

主論文公表誌

TGF- β 1 遺伝子の新しいスプライシングバリエント
の同定と解析

東京女子医科大学雑誌 第71巻 第4号
225-234 頁 (平成 13 年 4 月 25 日発行) 池田宏
美, 川名正敏, 岡田昌子, 日台智明, 笠貫 宏