

氏名	大月 孝志
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第3175号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Analysis of mouse insulin-like growth factor - I mRNA variant expression (マウスインスリン様成長因子-I mRNA バリエントの発現の解析)
論文審査委員	教授 高橋 純夫 教授 酒井 正樹 教授 坂本 竜也

学位論文内容の要旨

インスリン様成長因子-I (IGF-I)は、個体の成長、細胞増殖、分化、アポトーシスに關与する成長因子である。マウス IGF-I mRNA には多数の分子種があることが知られている。本論文ではマウス IGF-I mRNA の多様性に着目し、IGF-I mRNA の発現制御機構を解明することを目的とした。

マウス IGF-I mRNA にはエクソン1とエクソン2をリーダーエクソンとする class 1 及び class 2 IGF-I mRNA がある。生後発育に伴う class 1 及び class 2 IGF-I mRNA の発現は、肝臓、子宮、腎臓の各器官により異なっていた。子宮における発情周期に伴う class 1 及び class 2 IGF-I mRNA 発現を調べたところ、発情前期で有意に増加したが、肝臓、腎臓において変化はなかった。子宮において estradiol-17 β (E2) 処理により class 1 及び class 2 IGF-I mRNA 発現量はともに増加したが、class 1 mRNA の発現が class 2 mRNA の発現に比較してより顕著であった。以上の結果から、class 1 及び class 2 IGF-I mRNA の発現には、エクソン1とエクソン2の各リーダーエクソンに対応する2つのプロモーターが関与し、器官特異的に制御されていることが示唆された。IGF-I 遺伝子発現の E2 による促進機構は子宮細胞のみに存在し、さらに E2 に対する反応性がプロモーターにより異なることが示唆された。

選択的スプライシングによりエクソン5を欠く IGF-1A mRNA とエクソン5を含む IGF-1B mRNA の発現に注目した。解析した器官全てにおいて両タイプの IGF-I mRNA の発現が検出されたが、IGF-1A mRNA の発現が IGF-1B mRNA に比較して高かった。生後発育に伴う両 mRNA の発現の変化は器官により異なるが、両 mRNA の発現量比に変化はなかった。子宮において両 mRNA の発現は E2 投与により有意に増加したが、IGF-1B mRNA の増加率が IGF-1A mRNA の増加率に比較して高かった。以上の結果から、選択的スプライシングにより生成される各 IGF-I mRNA 量が器官により異なることが示され、IGF-I mRNA におけるエクソン5の選択的スプライシングは、器官特異的に制御されていることが示唆された。さらに、子宮においては、発情ホルモンがエクソン5の選択的スプライシングの制御に關与する可能性が示された。

本研究によりマウス IGF-I mRNA の多様性が、複数のプロモーターによる転写制御と選択的スプライシングの両機構によって形成されることが示唆された。

論文審査結果の要旨

インスリン様成長因子-I (IGF-I)は、個体の成長、細胞増殖、分化、アポトーシスに関与する成長因子である。マウス IGF-I mRNA には多数の分子種がある。本論文ではマウス IGF-I mRNA の多様性に着目し、IGF-I mRNA の発現制御機構を解明することを目的とした。

マウス IGF-I mRNA にはエクソン1とエクソン2をリーダーエクソンとする class 1 及び class 2 IGF-I mRNA がある。生後発育に伴う class 1 及び class 2 IGF-I mRNA の発現は、肝臓、子宮、腎臓の各器官により異なっていた。子宮における発情周期に伴う class 1 及び class 2 IGF-I mRNA 発現を調べたところ、発情前期で有意に増加したが、肝臓、腎臓において変化はなかった。子宮において estradiol-17 β (E2) 処理により class 1 及び class 2 IGF-I mRNA 発現量はともに増加したが、class 1 mRNA の発現が class 2 mRNA の発現に比較してより顕著であった。以上の結果は、class 1 及び class 2 IGF-I mRNA の発現には、エクソン1とエクソン2の各リーダーエクソンに対応する2つのプロモーターが関与し、器官特異的に制御されていること、さらにE2によるIGF-I遺伝子発現の促進機構は子宮細胞のみに存在し、E2に対する反応性がプロモーターにより異なることを示唆する。

選択的スプライシングによりエクソン5を欠く IGF-IA mRNA とエクソン5を含む IGF-IB mRNA の発現に注目した。解析した器官全てにおいて両タイプの IGF-I mRNA の発現が検出されたが、IGF-IA mRNA の発現が IGF-IB mRNA に比較して高かった。生後発育に伴う両 mRNA の発現の変化は器官により異なるが、両 mRNA の発現量比に変化はなかった。子宮において両 mRNA の発現は E2 投与により有意に増加したが、IGF-IB mRNA の増加率が IGF-IA mRNA の増加率に比較して高かった。以上の結果は、IGF-I mRNA におけるエクソン5の選択的スプライシングは、器官特異的に制御されていることを示唆する。

本研究は、マウス IGF-I mRNA の多様性が、複数のプロモーターによる転写制御と選択的スプライシングの両機構によって形成されることを示唆するものであり、成長因子等の発現制御機構の研究分野に新しい知見を提示するものであり高く評価できる。よって学位審査委員会は本論文が博士の学位論文に値するものと判定した。