

## 【課程-2】

### 審査の結果の要旨

氏名 大隈 知威

本研究は高等動物初期発生過程の軟骨細胞分化において重要な役割を演じていると考えられる転写因子 CCAAT/エンハンサー結合タンパク（以下 C/EBP）ファミリーのネットワークを明らかにするため、gain-of-function および loss-of-function の手法を主に用いて軟骨分化に与える影響を解析したものであり、下記の結果を得ている。

- 1) 軟骨細胞の分化過程において、転写活性領域を有する C/EBP ファミリーメンバーの内、C/EBP  $\alpha$ 、C/EBP  $\beta$ 、C/EBP  $\delta$  は豊富な発現が確認された。
- 2) 各ファミリー分子を強制発現させる軟骨由来細胞株の系を用い、擬似分化誘導をかけて軟骨分化マーカーの発現を RT-PCR で調べたところ、C/EBP  $\alpha$ 、C/EBP  $\beta$ 、C/EBP  $\delta$  のいずれも初期分化を抑制し、肥大分化を促進することが示された。また、細胞増殖速度を抑制することが示された。
- 3) C/EBP ファミリー全体を抑制するドミナントネガティブとして人工配列 A-CEBP を用い、軟骨由来細胞株に遺伝子導入して擬似分化誘導をかけたところ、初期分化を促進し、肥大分化を抑制することが示された。また、細胞増殖速度を促進することが示された。
- 4) A-CEBP で C/EBP ファミリー全体を抑制した系に対してマイクロアレイを用いて下流検索を行ったところ、骨格発達関連遺伝子、軟骨関連遺伝子および細胞周期関連遺伝子のみならず、炎症関連遺伝子とアポトーシス関連遺伝子でも多数の発現変化が見られた。

以上、本論文では軟骨細胞において既知の役割を有する C/EBP  $\beta$  に関連して C/EBP  $\alpha$  および C/EBP  $\delta$  が類似した機能を有することが示された。またドミナントネガティブを用いたファミリーの包括的な下流検索において、興味深い複数の遺伝子への影響が示唆された。これらの結果は今後さらに軟骨細胞分化ネットワークの解明、および軟骨細胞関連疾患の治療法確立へのステップとして重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。