

氏名	OMER FARUK HATIPOGLU
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3802 号
学位授与の日付	平成21年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The 3'-untranslated Region of ADAMTS1 Regulates Its mRNA Stability (ADAMTS1の3'非翻訳領域はそのmRNA安定性を制御する)
論文審査委員	教授 保田 立二 教授 竹居 孝二 准教授 西田 圭一郎

学位論文内容の要旨

ADAMTS1 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1) is an inflammatory-induced gene. We have previously reported that ADAMTS1 was strongly but transiently expressed in the infarcted heart. In this study, we investigated whether a 3'-untranslated region (UTR) affects the mRNA stability of this gene. When stimulated with tissue necrosis factor (TNF)- α , the expression level of ADAMTS1 mRNA rapidly increased, but the induction of ADAMTS1 mRNA peaked at 6 h after stimulation, after which the expression levels of ADAMTS1 mRNA decreased. The 3'-UTR ADAMTS1 mRNA contains multiple adenine and uridine-rich elements, suggesting that the 3'-UTR may regulate gene stability. The addition of actinomycin D, an RNA synthesis inhibitor, demonstrated the decay of induced ADAMTS1 mRNA by TNF- α . Furthermore, a region containing multiple AUUUA motifs within the ADAMTS1 3'-UTR destabilized transfected Enhanced Green Fluorescence Protein (EGFP) mRNA expression. These results demonstrated that the ADAMTS1 3'-UTR may regulate the expression of ADAMTS1 mRNA.

論文審査結果の要旨

著者らは炎症時の急性期反応タンパク質の遺伝子で、基質を分解する活性をもつADMTS1遺伝子の発現調節における3'非翻訳領域のAUに富む領域の役割について解析した。本研究では、分子生物学的手法を用いてADMTS1-3'UTRに存在するAUUUAモチーフがADMTS1の mRNA の寿命を調節すること示した。このことはADMTS1の安定性がmRNAレベルで3'非翻訳領域のAUに富む領域で調節されることを証明するものである。この研究はマトリックスメタルプロテアーゼの発現調節の機構の一端を明らかにする重要な知見である。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。