



Translin restricts the growth of pubertal mammary epithelial cells estrogen-independently in mice

松原, 恵央

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Date of Publication)

2025-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8900号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490125>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



論文内容の要旨

専攻領域 病態解析学領域

専攻分野 細胞機能・構造科学分野

氏名 松原 恵央

論文題目（外国語の場合は、その和訳を（ ）を付して併記すること。）

Translin restricts the growth of pubertal mammary epithelial cells estrogen-independently in mice
(トランスリンはエストロゲン非依存性に思春期マウス乳腺上皮細胞の増殖を抑制する)

論文内容の要旨（1,000字～2,000字でまとめること。）

ユビキタスに発現する Translin は、Translin 関連因子 X (TRAX) と共にヘテロ 8 量体を形成する RNA/DNA 結合タンパク質であり、エンドリボヌクレアーゼ活性を持つ。申請者らはこれまでに Translin が間葉系前駆細胞のサイズと分化を制限する生理学的役割を果たすことを明らかにしている。しかし、Translin が上皮細胞で果たす正確な役割はこれまで知られていなかった。本研究は、Translin が思春期の乳腺上皮細胞の成長を制限することの証拠を最初に示すものである。Translin ノックアウト雌マウスの乳腺上皮は、思春期前に増殖が遅延する一方、思春期以後に高度な DNA 合成と細胞増殖を呈し、乳腺上皮の分枝の増加を示した。この増殖促進が内因性に起きたのか環境要因によるのかを調べるため、Translin ノックアウト乳腺上皮細胞の初代培養を行ったところ、DNA 合成がエストラジオール (E2) 非依存性および E2 増強作用により亢進した。このことから、Translin ノックアウトマウス乳腺上皮細胞の増殖促進は上皮細胞に内因性のメカニズムが考えられた。ここで、卵巣摘出マウスでは乳腺がほとんど形成されないことから、一般には乳腺上皮の増殖には E2 が必須であると考えられているが、Translin ノックアウト乳腺上皮細胞培養で E2 非依存性の増殖が観察され

たことはこれまでの一般的常識に合致しない。そこで次に、E2非依存性の乳腺上皮増殖が生理的に起きうるのか、マウス生体で検討した。28日齢のTranslinノックアウト雌マウスおよび同腹の野生型雌マウスから卵巣を摘出し、徐放性エストロゲンペレットを移植すると、60日後には同ノックアウト乳腺の長さと分岐が野生型よりも著明に増加した。また、卵巣摘出後にプラセボペレットを移植した野生型乳腺は60日後に乳腺上皮の伸長は4週齢のまま止まっていたが、Translin欠損卵巣摘出マウスではプラセボペレット移植60日後に乳腺上皮の著明な伸長が観察された。これらの卵巣除去マウスの生体での実験結果は上の初代細胞培養の結果と合致し、生理的な現象と考えられた。次に、Translin欠損マウスの胚性線維芽細胞を用いてルシフェラーゼレポーター・アッセイを行ってエストロゲン受容体 α の機能を調べたところ、同腹由来野生型胚性線維芽細胞と差は見られなかった。従って、Translinノックアウト細胞のエストロゲン受容体機能は正常であり、乳腺上皮細胞の増殖亢進はE2非依存性のメカニズムであると考えられる。以上のことから、Translinが思春期の乳腺上皮細胞の内因性の増殖を制限する生理学的役割を果たすことが初めて示された。また、乳腺上皮細胞の増殖はエストロゲンに完全に依存するという一般的な常識が実はそうでないこと、すなわち、Translinによる増殖制限が解除されたらエストロゲン非依存性に乳腺が形成される可能性が初めて示された。

指導教員氏名：伊藤 光宏

論文審査の結果の要旨

氏名	松原 恵央		
論文題目	<p>Translin restricts the growth of pubertal mammary epithelial cells estrogen-independently in mice (トランスリンはエストロゲン非依存性に思春期マウス乳腺上皮細胞の増殖を抑制する)</p> <p>(外国語の場合は、その和訳を併記すること。)</p>		
審査委員	区分	職名	氏名
	主査	教授	伊藤 光宏
	副査	教授	鴨志田 伸吾
	副査		印
	副査		印
要旨			
<p>Translinは種を超えて保存され、ユビキタスに発現し、エンドヌクレアーゼ活性を持つことが知られる。これまでに申請者を含めたグループはTranslinノックアウトマウスの解析からTranslinが間葉系幹・前駆細胞の増殖・分化を制限する役割を持つことを明らかにしているが、間葉系以外の組織における役割はほとんど知られていなかった。申請者らはTranslinノックアウトマウスを丁寧に解析することで、同マウス乳腺の発育が思春期前に遅延する一方、思春期以後に乳腺上皮細胞が著明に増殖し、野生型よりも大きく伸長することを見出した。乳腺上皮細胞の増殖促進が内因性に起きるのか上皮細胞を取り巻く間葉系組織による環境変化によるのかを知るため、乳腺上皮細胞を単離・初代培養して野生型と比較したところ、DNA合成と細胞増殖の促進を認め、内因性の効果を証明した。次に個体レベルで検証するため、卵巣除去マウスに徐放性E2ペレットを植え込み検討したところ、野生型より顕著な乳腺の伸長・分岐を認めた。さらに驚くべきことに、モック植え込みマウスでも著明な乳腺の伸長を認め、E2非依存性の増殖が確認された。また胎児線維芽細胞でレポーターアッセイを行い、正常なERα機能を確認した。以上から、Translinが生理的に乳腺上皮細胞の増殖をエストロゲン非依存性に制限することが証明された。本研究はTranslinが間葉系細胞を超えて上皮細胞でも細胞増殖を制限すること、またTranslinによる増殖制限が解除されたら乳腺上皮細胞がエストロゲン非依存性に増殖し乳腺が形成されうることを初めて示す価値ある知見の集積である。よって、学位申請者の松原恵央は、博士（保健学）の学位を得る資格があると認める。</p>			
<p>掲載論文名・著者名・掲載（予定）誌名・巻（号），頁，発行（予定）年を記入してください。</p> <p>Translin restricts the growth of pubertal mammary epithelial cells estrogen-independently in mice. Matsubara L, Fukuoka T, Sudo K, Fukunaga T, Imanishi A, Kuronuma K, Matsuo M, Kamoshida S, Hasegawa N, Asano S, Ito M. Biochem Biophys Res Commun 521(3), 562-568, 2020.</p>			