

Development of mice without Cip/Kip CDK inhibitors

立石, 悠基

<https://doi.org/10.15017/1500571>

出版情報：九州大学, 2014, 博士 (医学), 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)

氏 名： 立石 悠基

論文題名： Development of mice without Cip/Kip CDK inhibitors
(CIP/KIP CDK 阻害因子欠損マウスの作製と解析)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

適切な時期での細胞周期からの脱出は、胚発生期の細胞分化に必須である。サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害因子 (CKIs) の CIP/KIP ファミリー (p21、p27、および p57) は、細胞周期の進行の負の調節因子であり、細胞分化に不可欠であると考えられている。我々は今回、3つすべての CIP/KIP CKIs を欠くマウス (TKO マウス：トリプルノックアウトマウス) を作製した。我々は、TKO の胚は妊娠中期までは正常に発生し、p27/p57 ダブルノックアウトマウス(DKO)胚よりも少し前の胎生 13.5 日目頃に死亡することが分かった。TKO の胚は胎盤及び水晶体におけるアポトーシスの増加ならびに形態異常を示したが、この表原型は p27/p57 DKO マウスのものとはほとんど同程度であった。意外なことに、3つの CIP/KIP CKIs をすべて欠くマウス胎児線維芽細胞 (MEF) の増殖速度および細胞周期分布はコントロール MEF のものほとんど同じであった。G0 から S 期への進行中に p27/p57 DKO と TKO の MEF の両方で、CDK2 の量とキナーゼ活性が著しく増加したのに対して、CDK4 活性とサイクリン D1 の存在量はコントロールの MEF のものと比較し減少した。CDK2 活性の増加および CDK4 活性とサイクリン D1 の存在量の減少の幅が p27/p57 DKO MEF より TKO MEF で大きかった。これらの結果からわれわれは、p27 および p57 は妊娠中期から後期のマウスの発生に重要な役割を果たし p21 はその補助的な役割をしていると結論づけた。