

京都大学	博士 (医学)	氏名	尾田 聖子
論文題目	Macrophage Migration Inhibitory Factor Activates Hypoxia-Inducible Factor in a p53-dependent manner (マクロファージ遊走抑制因子は p53 依存性に低酸素誘導性因子を活性化する)		
(論文内容の要旨) マクロファージ遊走抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor; MIF) は T 細胞由来のリンホカインとして発見され、現在では炎症・免疫系への作用にとどまらず細胞分化・増殖など幅広い生物活性を示すサイトカインとして考えられている。炎症は腫瘍進展の重要な因子でもあり、MIF は炎症と腫瘍とを関連づける因子であるとも指摘されている。一方、生体には細胞レベルで自身がおかれている酸素分圧を感知し、遺伝子発現の調節を通して独自の低酸素応答を行う仕組みが存在する。低酸素誘導性因子 1 (hypoxia-inducible factor 1; HIF-1)はこの応答において中心的な役割を担う転写調節因子であり、ブドウ糖代謝酵素をはじめ血管新生、細胞増殖など様々な生理現象に関わる遺伝子の発現を制御し、細胞の機能と細胞を取り巻く微小環境の維持に寄与している。HIF-1 は、低酸素環境下のみならず癌原遺伝子の異常活性化、腫瘍抑制遺伝子の不活化に伴って活性化し、炎症性サイトカインによっても活性化することが知られている。一方、MIF は低酸素環境下で HIF-1 依存的に発現誘導されると報告されている。 本研究では、腫瘍と炎症の進展においてともに重要な役割を担う MIF と HIF-1 の機能的関連を分子生物学的な手法を用いて検討した。ヒト乳がん由来細胞株 MCF-7 では、MIF の細胞内過剰発現、及びヒト組換え MIF 蛋白 (rhMIF) の細胞外投与は、低酸素状態下において、HIF-1 α サブユニット蛋白の細胞内発現量及び HIF-1 の転写活性を増加させ、HIF-1 下流遺伝子の発現の誘導を増強した。MIF 変異体、MIF と同様のアミノ酸配列で構成されるチオール基還元活性中心を有するチオレドキシン、さらに低分子還元剤を用いた検討により、MIF による HIF-1 の活性化はその還元活性によらないことが明らかになった。MIF の細胞膜上の受容体の一つとされる CD74 の siRNA による機能阻害及び MEK 阻害剤の効果から、MIF の HIF-1 活性化は CD74 及び MAPK を介すると考えられた。更に、変異型 p53 を発現するヒト乳がん由来 MDA-MB-231 細胞、及び p53 を欠失したヒト骨肉腫由来 Saos-2 細胞において、野生型 p53 非存在下では、MIF による HIF-1 の細胞内蓄積量の増加及び下流遺伝子の発現増強は観察されず、MIF の HIF-1 への作用は p53 依存性であることが示唆された。MIF は細胞増殖、血管新生、腫瘍浸潤等に影響し、MIF の発現は腫瘍の悪性度、転移能等に強く関係することが報告されている。本研究で明らかにされた MIF と HIF-1 の一相互関係は、MIF の腫瘍促進作用の分子機序解明の一助となると考えられる。			

(論文審査の結果の要旨) 炎症性サイトカインであるマクロファージ遊走抑制因子(MIF)と低酸素応答の中心的存在である転写因子の低酸素誘導性因子1(HIF-1)は、ともに低酸素での活性化や細胞増殖機能への関与が知られ、また共通の物質との相互作用の報告等から、強い機能的関連が推測される。 本研究ではMIFとHIF-1蛋白質の関係を分子生物学的手法を用いて検討した。ヒト乳がん由来細胞株 MCF-7では、MIFの細胞内過剰発現あるいはヒト組換えMIF蛋白の細胞外投与は、低酸素状態下でHIF-1の活性調節部位であるHIF-1 α サブユニット蛋白の細胞内発現量及びHIF-1転写活性を増加させ、HIF-1下流遺伝子の発現誘導を増強した。また、その活性化の機序はMIFの酸化還元酵素活性には大きく依存しないこと、及びMIF受容体CD74とMEK-ERKの系を介することが明らかになった。更に野生型P53非存在下では、MIFによるHIF-1の細胞内蓄積量の増加及び下流遺伝子の発現増強は観察されず、MIFのHIF-1活性化作用はp53依存性であることが明らかになった。 以上の研究はMIFとHIF-1蛋白質の密接な相互作用を分子レベルで明らかにしたもので、生体の低酸素応答を含むストレス応答の解明に寄与するところが大きい。従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位申請者は、平成21年3月30日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降