

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田 井 育 江
論文審査担当者	主 査	発生・分化生物学	須 田 年 生	
	内科学	岡 本 真一郎	生理学	岡 野 栄 之
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：岡本 真一郎	
			試問日：平成26年 2月 4日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
<p>論文題名：Mortalin and DJ-1 coordinately regulate hematopoietic stem cell function through the control of oxidative stress (分子シャペロンmortalinは、抗酸化ストレスタンパク質DJ-1と協調し、酸化ストレスの制御を介して造血幹細胞の未分化性維持に寄与する)</p> <p>造血幹細胞 (Hematopoietic stem cell: HSC) は活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) に脆弱な性質を持つ。分子シャペロンmortalinは、ミトコンドリアタンパク質の正常なfoldingを介してROS産生を抑制し、ROS最大の発生源であるミトコンドリアの恒常性を保つことで生命維持に必須の機能を果たしている。本研究では、HSCにおけるmortalin機能をmortalinの抑制と過剰発現により評価し、mortalinがROS抑制を介してHSCの未分化性維持に必須であることを明らかにした。さらに、造血細胞においてmortalinがパーキンソン病責任遺伝子DJ-1と結合することを明らかにした。DJ-1は抗酸化タンパク質であり自身のシステイン残基を用いて直接ROSを消去する。本研究は、HSCの未分化性維持においてmortalin-DJ-1 経路がROS抑制機序の1つとして重要であることを示した。</p> <p>審査では、まずmortalin阻害剤MKT-077の性質について問われた。MKT-077はmortalinのヌクレオチド結合ドメインに結合することでシャペロン活性を阻害し、近年HSC70も阻害する可能性が指摘されていると回答された。</p> <p>次に、mortalinによるHSC未分化性維持機構へのp53の関与について問われた。mortalinはp53に結合してp53の核内移行を阻害することが知られている。しかし、p53ノックアウトマウス由来HSCにおいてもmortalinノックダウンによる未分化性喪失は同等に認められたため、mortalinによるHSCの未分化性維持へのp53の寄与は考えにくいと回答された。これに対し、mortalinの表現型における、p53を介したNrf2/Keap1 経路による代謝制御の関与を問われた。p53ノックアウトにおけるmortalinノックダウンについて評価したのはキメリズムの表現型のみであるため、分子レベルでの挙動を確認する意義はある。ところで、mortalinの結合因子DJ-1がNrf2の安定化に寄与しており、mortalinのROS抑制機構へのNrf2 経路の関与も考えられると回答した。</p> <p>次に、パーキンソン病とDJ-1の関連について問われた。DJ-1は若年性パーキンソン病の責任遺伝子であり、自身がROS消去を直接行う。DJ-1ノックアウトマウスは6-OHドーパミンへの脆弱性が高いが、ドーパミン神経の脱落は観察されていないと回答された。</p> <p>次に、mortalinのROS制御機構について問われた。DJ-1をミトコンドリアに輸送およびシャペロニングすること、電子伝達系をはじめとするミトコンドリアタンパク質のシャペロニングによりROS産生を抑えると考えられると回答された。</p> <p>次に、mortalinノックダウンによるミトコンドリア活性の変化について問われた。膜電位について評価したが、変化が見られなかった。この理由として、mortalinの機能が一部残っていることから、ROS上昇とHSC枯渇は起こすがミトコンドリアが機能不全に至るまでの変化は起きないのではないかと回答された。</p> <p>次に、mortalinが強発現しているHSCの放射線抵抗性について問われた。mortalinの高発現が未分化細胞で認められ、様々ながん種で予後不良因子となることから、がん幹細胞としての表現型に何らかの寄与をしている可能性があり、実験的には、野生型マウスへの放射線照射による線量依存的なmortalinの発現上昇が観察されていることが回答された。</p> <p>以上、本研究はmortalinのDJ-1制御様式等、検討すべき課題はあるが、mortalinはex vivoストレスに対して著しい細胞保護効果を持ち、DJ-1との協調的なROS抑制機構がHSCの幹細胞性維持に必須であることを初めて示した点において、幹細胞生物学のみならず臨床的にも有意義な研究であると評価された。</p>				