

Differentiation-inducing factor 1 activates cofilin through pyridoxal phosphatase and AMP- activated protein kinase, resulting in mitochondrial fission

井上, 健

<https://hdl.handle.net/2324/6796066>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International

氏名： 井上 健

論文名： Differentiation-inducing factor 1 activates cofilin through pyridoxal phosphatase and AMP-activated protein kinase, resulting in mitochondrial fission

(細胞性粘菌分化誘導因子DIF-1はAMP活性化プロテインキナーゼとピリドキサルフォスファターゼを介してコフィリンを活性化し、ミトコンドリアの開裂を引き起こす)

区分： 甲

論文内容の要旨

細胞性粘菌Dictyostelium discoideum が産生する分化誘導因子(differentiation inducing factor 1、以下DIF-1) はほぼ全ての哺乳類細胞の増殖を阻害することが知られている。DIF-1はミトコンドリアに局在すると報告されているため、今回我々はミトコンドリアに対する DIF-1 の効果を検討した。コフィリンはSer-3 での脱リン酸化によって活性化されるアクチン脱重合因子である。コフィリンはアクチン細胞骨格を制御することによりマイトファジーの最初の段階であるミトコンドリア開裂を誘導することが知られている。

予備検討によりDIF-1に良く反応することが明らかとなった臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて以下の結果が得られた。

(1) DIF-1 シグナル伝達の下流分子としてAMP 活性化キナーゼ (AMPK) が知られているが、このAMPK がコフィリンの活性化には必要であることが示された。

(2) コフィリンを直接脱リン酸化することが知られているピリドキサルホスファターゼ (PDXP) も、DIF-1によるコフィリン活性化に必要であり、DIF-1 が AMPK および PDXP を介してコフィリンを活性化することが確認された。

(3) siRNAによりコフィリンの発現抑制を行ったところ、DIF-1によるミトコンドリアの開裂が阻害され、また、マイトファジーのマーカールとして知られるmitofusin2 (Mfn2)のタンパク質レベルでの減少が確認された。

これらの結果より、DIF-1はコフィリンを活性化することにより、ミトコンドリアの開裂とマイトファジーを誘導することが示された。