

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

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 久場 敬司 副査 九州大学 教授 上住 聡芳 副査 九州大学 教授 馬場 義裕

論文審査の結果の要旨

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、今回申請者ら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。予備検討により臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) がDIF-1に良く反応することが明らかになったため、HUVECを用いて検討を行った。まず、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分かった。次に、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。さらに、siRNAによりコフィリンの発現抑制を行ったところ、DIF-1によりミトコンドリアの開裂が阻害されることが分かった。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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。