



第41回NM-GCOEセミナー

Jożef Dulak 先生

(Jagiellonian University・教授)

2010.9.13
加齢研
大会議室

～「**Oxidative signaling, microRNA and stem cells:**

significance for regenerative medicine～



講師: Jożef Dulak先生



ピアノの詩人ショパン（個人的に「別れの曲」が大好きです）の生誕 200 年にポーランドの Jagiellonian 大学の Jożef Dulak 博士の講演をたいへん興味深く聴講することができました。博士は初めに、Jagiellonian 大学のことについて説明されました。Jagiellonian 大学はポーランド南部の都市クラクフにあり、1364 年創立のポーランド最古の大学として知られ出身者として、地動説で有名なコペルニクス、ノーベル文学賞受賞の詩人シンボルスカ、ヨハネ・パウロ 2 世などがいるそうです。博士は heme oxygenase-1 (HO-1) を中心にして講演されました。以下、簡単に要点をまとめてみました。



Heme oxygenase-1 (HO-1) は、毒性のある heme を CO, biliverdin, および 2 価の鉄イオンに分解する酵素である。HO-1 は創傷治癒時その発現が増加し、HO-1 ノックアウトマウスでは治癒が遅れ、HO-1 ランスジェニックマウスでは逆に治癒が早まるなど HO-1 は創傷治癒において重要な分子である。糖尿病発症マウス (Leptin receptor-deficient db/db mice) では HO-1 の発現誘導が弱く創傷治癒が遅れることが知られている。博士はこのマウスにアデノウイルスを用いて HO-1 の遺伝子を導入すると VEGF の産生が増加し血管新生が促進し創傷治癒が改善することを明らかにした。さらに VEGF と FGF4 を同様の方法で同マウスに投与すると、FGF4 は皮膚の線維芽細胞で matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) と VEGF レセプター-1 の発現を増加させ、VEGF がそこにはたらくことにより細胞遊走を促進し VEGF 単独よりも創傷治癒が早まることを明らかにした。創傷治癒が遅れる糖尿病患者への臨床応用が期待される。

HO-1 ノックアウトマウスから分離された内皮細胞は、heme 分解の抑制により酸化 LDL が増加し、それらをマクロファージが取り込み泡沫細胞の生成が促は内皮細胞の障害を防ぎ動脈硬化を抑制し心血管系疾患の発症防御に関与すると考えられている。HO-1 の発現は主に HO-1 のプロモーターに存在する GT の繰り返し回数によって調節され、short (GT \leq 23), medium (GT=24 to 28), および long (GT \geq 29) の 3 タイプに分類される。short をもつ内皮細胞では HO-1 が高発現し ROS の産生抑制 や IL-1 β , IL-6 などの炎症性サイトカインの産生抑制により内皮細胞の障害を防ぎ動脈硬化を抑制することが知られている。➡





博士は新生児の内皮細胞を分離し GT の繰り返し配列のタイピングを行い、short をもつ細胞は VEGF 誘導性の細胞遊走や血管の発芽は変わらないが、VEGF 誘導性の細胞増殖が促進されることや細胞保護作用が増強することを明らかにした。

幹細胞 (stem cell) は酸化ストレスに対して抗酸化作用のある遺伝子を高発現し細胞保護作用を有している。一般にそのような遺伝子はその他にも多くの役割を演じており H0-1 もそのような遺伝子の 1 つである。博士は H0-1 の発現が stromal cell derived factor-1 (SDF-1) により PKC- ζ を介して増加し、血管内皮前駆細胞の細胞遊走を促進することにより血管新生を促進すること、H0-1 が microRNA の発現調節により筋芽細胞の筋肉への分化にも関与することを明らかにした。

博士の講演は熱く、特に質問にたいして非常に熱く詳しく答える姿勢が印象的でした。講演により多機能性の分子 H0-1 がガンや糖尿病などの治療や、幹細胞を用いた再生医療に有望な分子であることが理解できたいへん有意義でした。

宮下 浩輝 (加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野・助教)

大学院生の感想

- microRNA、stem cell 等最近のトピックを H0-1 の観点から紹介され、非常に興味深かったです。
- H0-1 について酸化ストレス、プロモーターのポリモルフィズムや stemcell について、最新の知見を中心にレクチャーしていただき、大変勉強になった。
- H0-1 の血管新生に関わる様々な役割が紹介された。癌の治療標的としてはどうだろうかと興味を持った。

