

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)	氏名	Khalesi Elham																				
学位授与の要件	学位規則第4条第1項・2項該当																						
<p>論 文 題 目</p> <p>The Krüppel-like zinc finger transcription factor, GLI-similar 1, is regulated by hypoxia-inducible factors <i>via</i> non-canonical mechanisms.</p> <p>(Krüppel 様ジンクフィンガー型転写因子である GLI-similar 1 は低酸素誘導性転写因子の非古典的機構によって制御されている)</p>																							
<p>論文審査担当者</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">主 査</td> <td style="text-align: center;">教授</td> <td style="text-align: center;">濱田 泰伸</td> <td style="text-align: center;">印</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">審査委員</td> <td style="text-align: center;">教授</td> <td style="text-align: center;">片岡 健</td> <td style="text-align: center;">印</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">審査委員</td> <td style="text-align: center;">教授</td> <td style="text-align: center;">有廣 光司</td> <td style="text-align: center;">印</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">審査委員</td> <td style="text-align: center;">教授</td> <td style="text-align: center;">川真田聖一</td> <td style="text-align: center;">印</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">審査委員</td> <td style="text-align: center;">教授</td> <td style="text-align: center;">弓削 類</td> <td style="text-align: center;">印</td> </tr> </table>				主 査	教授	濱田 泰伸	印	審査委員	教授	片岡 健	印	審査委員	教授	有廣 光司	印	審査委員	教授	川真田聖一	印	審査委員	教授	弓削 類	印
主 査	教授	濱田 泰伸	印																				
審査委員	教授	片岡 健	印																				
審査委員	教授	有廣 光司	印																				
審査委員	教授	川真田聖一	印																				
審査委員	教授	弓削 類	印																				
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>近年, Krüppel 様ジンクフィンガー型転写因子 GLI-similar 1 (GLIS1) は, 人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cell: iPS 細胞) の誘導において, がん遺伝子でもある転写因子 MYC に代わり, OCT3/4 (POU5F1), SOX2, KLF4 と協調的に細胞の初期化 (幹細胞化) を強く促進するが, 腫瘍の発現性は無いことが示された。しかし, GLIS1 の分子機能やその制御機構はほとんど明らかになっていない。そこで, 将来的な再生医療応用をめざした iPS 細胞作製法開発に向けて GLIS1 制御機構, 特に iPS 細胞誘導を促進する事が示されている低酸素環境下における転写制御機構の解明を試みた。</p> <p>各種がん細胞株 (乳がん細胞 5 種, 肺がん細胞 1 種, 肝がん細胞 1 種) を通常酸素環境下 (酸素濃度 21%) および低酸素環境下 (酸素濃度 1%) にて培養後, 全 RNA や全タンパクを抽出し, real-time RT-PCR 法やウェスタンブロッティング法にて GLIS1 の発現解析を行った。</p>																							

また、MCF-7 乳がん細胞のゲノム DNA を鋳型として、GLIS1 遺伝子を PCR 法により特異的に増幅して、pGL4.26 ルシフェラーゼレポーター遺伝子を作製した。作製したレポーター遺伝子と様々な転写因子 (HIF-1 α , HIF-2 α , JUN, FOS, MYC など) 発現プラスミドを MCF-7 細胞に導入し、ルシフェラーゼ活性を測定する事により、転写制御機構の詳細について検討した。

その結果、1) 様々な細胞株において GLIS1 遺伝子発現が観察された、2) MCF-7 細胞において、GLIS1 遺伝子発現量が最も高かった、3) 低酸素環境下において培養した幾つかの細胞株では、通常酸素環境下よりも GLIS1 遺伝子発現量が増加した、4) GLIS1 遺伝子およびタンパク発現量は、低酸素環境下に置かれた時間に依存して増加した、5) GLIS1 の 5' 上流領域は強い転写活性を示し、その活性は低酸素環境下にて増加した、6) GLIS1 遺伝子転写開始点近傍に低酸素応答領域が存在する事が示唆された、7) 低酸素応答性転写因子の HIF-2 α がより特異的に GLIS1 の転写制御に関わっている事が示された、8) AP-1 ファミリーに属する転写因子 JUN や FOS が HIF-2 α と協調的に GLIS1 の転写を活性化する事が示された。

以上の結果は、低酸素環境下で複数の転写因子が協調的制御を行い、GLIS1 遺伝子発現を活性化し、細胞の初期化を促進するという、iPS 細胞誘導の新しい機構を示唆していた。

以上の結果から、本論文は、低酸素環境下での GLIS1 の制御機構を明らかにし、将来的な再生医療開発にむけて、より安全で、効率的な iPS 細胞作製法開発に関する今後の研究の発展に寄与するところ大であると思われる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (保健学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。