

氏 名	高野 恵
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 6 5 5 号
学位授与年月日	令和 7 年 2 月 1 0 日
審 査 委 員	主査 教授 宮城 聡
	副査 教授 一瀬 邦弘
	副査 准教授 石原 孝也

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者らは、抗原非特異的抑制因子として発見した monoclonal non-specific suppressor factor β (MNSF β)が、ユビキチンと 57%の相同性を示すユビキチン類似タンパク質であることから、細胞内でのタンパク質翻訳後修飾機能に着目してきた。近年、MNSF β が解糖系を抑制することを報告したことから、本研究では、MNSF β による解糖系制御のメカニズムと MNSF β のミトコンドリア代謝への影響を検討した。マウスのマクロファージ系細胞株である Raw264.7 において、MNSF β siRNA によって oxygen consumption rate (OCR) と reactive oxygen species (ROS) 産生量が増加し、ATP レベルが有意に減少した。また、ATP 合成酵素のインヒビターである oligomycin を添加した際の ATP レベルは、MNSF β をノックダウンした細胞で強い減少効果を認めた。がん細胞の代謝制御に重要な転写因子である HIF-1 α の発現は、MNSF β ノックダウンにより減少した。一方、マウスの腹腔マクロファージでは、グルコース消費量、乳酸産生量、ROS 産生量に有意差は認められなかった。これらの結果より、Raw264.7 では、MNSF β は解糖系とミトコンドリア代謝の両方に影響を与え、MNSF β の糖代謝制御機構には HIF-1 α が関与する可能性が示された。本研究は、MNSF β のミトコンドリア代謝への影響を明らかにした初めての報告であり、がん細胞において、MNSF β が HIF-1 α を介した糖代謝リプログラミングに関与する可能性を強く示唆する。がんを含む HIF-1 α を介した代謝変化を伴う疾患の研究に寄与する基礎的研究であり、ユビキチン類似タンパク質ファミリーの研究に与える影響は大きく、学位授与に値すると判断した。