



TITLE:

Persisting mild hypothermia suppresses hypoxia-inducible factor 1 α protein synthesis and HIF-1-mediated gene expression(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Tanaka, Tomoharu

CITATION:

Tanaka, Tomoharu. Persisting mild hypothermia suppresses hypoxia-inducible factor 1 α protein synthesis and HIF-1-mediated gene expression. 京都大学, 2010, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2010-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120593>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	田中具治
論文題目	Persisting mild hypothermia suppresses hypoxia-inducible factor 1 α protein synthesis and HIF-1-mediated gene expression (持続する低温は、低酸素誘導性因子 (HIF) -1 α 蛋白の合成と HIF-1 を介した遺伝子発現を抑制する)		
(論文内容の要旨) <p>組織が虚血のため低酸素となった場合、温度低下が同時に観察されることがある。また脳や移植臓器では、臓器保護を期待して、虚血・低酸素状態において積極的に温度を低下させることがある。このように、臨床的に虚血・低酸素は、温度低下と密接に関連しているが、組織や細胞の低酸素応答に温度低下がどのように影響しているかについては、不明な点が多い。低酸素誘導性因子 hypoxia-inducible factor 1(HIF-1)は、解糖や血管新生、赤血球産生などの重要な生理応答を仲介する転写因子で、細胞の低酸素応答において中心的役割を果たすと考えられている。本研究では、HIF-1 の活性化に温度低下がどのような影響を与えるかについて検討した。</p> <p>神経膠芽腫由来細胞株 T98G 細胞を使用し、32°C 1%酸素濃度での HIF-1 活性を 37°C 1%酸素濃度、37°C 20%酸素濃度および 32°C 20%酸素濃度と比較した。HIF-1 活性の測定には、α サブユニット(HIF-1 α)に対するウェスタンブロット法と HIF-1 支配下遺伝子の発現に対する半定量的リアルタイム PCR 法を用いた。20%酸素濃度下では HIF-1 の活性に温度による差は観察されなかった。1%酸素濃度下での HIF-1 活性は 4 時間の低温 (32°C) 暴露では有意な変化を認めなかったが、24 時間の暴露では有意に抑制された。プロテアソーム阻害薬、タンパク質合成阻害薬を用いた実験より、32°C 環境における 1%酸素濃度下での HIF-1 活性化抑制の機序として、HIF-1 α 蛋白質合成抑制が示唆された。一方、Balb/c 6 週齢マウスを用いた検討では、低酸素環境(10%酸素)下での脳における HIF-1 活性を、対照群(直腸温 36°C)と低体温群(同 32°C)で ELISA 法により比較した。3 時間の低酸素環境暴露後のマウス脳での HIF-1 活性は低体温群でも対照群とほぼ同等であったが、時間経過とともに抑制される傾向が認められた。さらにマウスにおいて下肢虚血モデルを作製し、虚血肢を皮膚温 37°C 程度に保温した場合における下肢骨格筋の HIF-1 活性を ELISA 法により対照群と比較した。4 時間の保温では、HIF-1 活性に変化を認めなかったが、24 時間の保温により HIF-1 活性は有意に上昇した。</p> <p>これら培養細胞と実験動物を用いた検討により、低温環境が持続した場合、HIF-1 α 蛋白の合成が抑制され、虚血・低酸素による HIF-1 活性化が抑制されることが示された。また、本研究の下肢虚血モデルの検討により、虚血により低酸素・低温に陥っている下肢を加温することで HIF-1 活性を上昇させ、</p>			

血管新生などの治療効果を期待することも可能であると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

低酸素誘導性因子 hypoxia-inducible factor 1(HIF-1)は、生体の低酸素応答の中心的役割を果たすと考えられている転写因子であり、解糖亢進、血管新生、赤血球産生などの低酸素環境下における重要な生理応答を仲介する。本研究は、HIF-1 活性に温度低下が及ぼす影響について培養細胞およびマウスを用いて検討したものであり、32℃程度の中程度低温環境が持続した場合、虚血・低酸素による HIF-1 活性化が抑制されることを示している。また、HIF-1 活性は主として HIF-1 α 蛋白量により決定されるが、低温下では HIF-1 α 蛋白合成が抑制される結果、HIF-1 活性が低下することが明らかになった。臨床的に、組織の虚血・低酸素は温度低下を伴うことがあるが、本研究の結果は下肢虚血の場合のように温度低下が遷延した場合に HIF-1 を介した低酸素応答が影響を受けることを示唆している。

以上の研究は生体の低酸素応答の解明に貢献し、麻酔科学および集中治療医学の発展に寄与しうると考えられる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成22年2月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。