

申請者領域・氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 綿貫 裕
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 副 査 今泉忠淳、伊東 健
<p>Involvement of Nurr-1/Nur77 in corticotropin-releasing factor/urocortin1-induced tyrosinase-related protein 1 gene transcription in human melanoma HMV-II cells. (ヒトメラノーマ HMV-II 細胞における CRF 及び urocortin-1 による tyrosinase-related protein 1 遺伝子発現作用)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>紫外線は、ヒト角化細胞とメラニン細胞において、α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) の産生を刺激する。産生された α-MSH は、受容体結合以降、メラニン細胞に特異的な転写因子である microphthalmia-associated transcription factor (MITF) の転写活性を促進させる。更に、MITF により誘導された tyrosinase-related protein 1 (TRP1) は、メラニン合成を刺激する。一方、哺乳類の皮膚において、corticotropin-releasing factor (CRF)、そのファミリーペプチドである urocortin (Ucn) 及び CRF 受容体の発現が確認されている。CRF は、ヒトメラニン細胞において、proopiomelanocortin (POMC) 遺伝子の発現及び POMC 産生を促進させるが、これらホルモンの皮膚における役割とその制御機構については十分に解明されていない。本研究では、ヒトメラノーマ HMV-II 細胞において、CRF 及び Ucn1 による TRP1 遺伝子及び蛋白発現への影響について検討した。更に、CRF/Ucn1、α-MSH や MITF による TRP1 遺伝子の転写活性増加作用において、転写因子 Nurr-1/Nur77 の関与を検討した。その結果、HMV-II 細胞において、CRF、Ucn1 及び CRF 受容体 1 型 (CRFR₁) mRNA の発現が確認された。また、Ucn2 mRNA の弱い発現を認めた。CRF 又は Ucn1 添加により、HMV II 細胞での TRP1 転写活性は有意な増加を認めた。TRP1 蛋白レベルも同様に増加した。選択的 CRFR₁ 阻害剤である antalarmin を前投与すると、CRF/Ucn による TRP1 転写活性の増加は抑制された。一方、CRF 受容体 2 型 (CRFR₂) 阻害剤である antisauvagin-30 の前投与では、同活性の抑制は認めなかった。よって、TRP1 遺伝子の転写活性化には、CRFR₁ の関与が示唆された。CRF/Ucn の添加によって、Nurr-1/Nur77 mRNA はそれぞれ増加した。また、Nurr-1/Nur77 の導入は、どちらも用量依存的に TRP1 転写活性を増加させた。同作用は、NBREs の欠失・変異によって減弱した。CRF 及び Ucn1 による TRP1 活性増加も同様であった。更に、TRP1 転写活性は、MITF 導入により容量依存的に増加し、MITF は Nurr-1/Nur77 どちらとの同時導入によっても、相加的に TRP1 の転写活性を増加させた。本研究は、CRF 及び Ucn1 は、ヒトメラノーマ HMV-II 細胞で、α-MSH の刺激とは非依存的に、転写因子 Nurr-1/Nur77 を介して、TRP1 遺伝子の発現に寄与している可能性を示唆した、意義のある研究であり、さらに下記の学術雑誌に本論文はすでに受理されている。</p> <p>以上から、本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	Molecular and Cellular Endocrinology