

論 文 内 容 要 旨

題目 Nucling, a novel apoptosis-associated protein, controls mammary gland involution by regulating NF- κ B and STAT3

(新規アポトーシス関連タンパク質ヌクリングはNF- κ BとSTAT3の調節を介して乳腺退縮を制御する)

著者 Huy Van Dang, Takashi Sakai, Tuan Anh Pham, Diem Hong Tran, Kazuko Yorita, Yuji Shishido and Kiyoshi Fukui

平成 27 年 10 月発行 The Journal of Biological Chemistry 第 290 巻に掲載予定

内容要旨

離乳後の乳腺組織の退縮の過程は、乳腺が妊娠前の状態に戻るのに必要な生理学的プロセスである。しかしながら、げっ歯類のモデルにおいては、乳腺退縮の組織微小環境が乳癌細胞の増殖、局所浸潤、および転移を誘導する環境であることが示されている。従って、乳腺退縮の生理学的調節のより深い理解は、乳癌治療に関する重要な情報を提供すると考えられる。

乳腺退縮の重要な過程としてアポトーシスが関与することが知られている。ヌクリングは当初新規タンパク質としてマウスの胚性腫瘍細胞から単離されたが、その後アポトーシスの制御因子であることが明らかとなっている。しかし、ヌクリングが乳腺退縮においてもアポトーシスを制御して、その過程に関与するかどうかは不明であった。

そこで本研究では、乳腺退縮の過程におけるヌクリングの関与について、ヌクリングノックアウト (KO) マウスを用いて解析した。その結果、離乳後の乳腺退縮がヌクリング欠損マウスにおいて損なわれることが明らかになった。Whole-mount 解析の結果、ヌクリング KO マウスは、乳腺の正常な発達を示したが、乳腺の退縮過程が遅れることが明らかとなった。ヌクリングは思春期の乳線では弱く発現していたが、妊娠中はその発現は亢進し、授乳期においては抑制され、さらに乳腺退縮の過程では再び亢進した。

乳腺退縮の過程は、NF- κ B および STAT3 の活性化を伴うことが知られている。そこで、ヌクリング KO マウスにおいて観察された乳腺退縮の遅延の分子機構を明らかにするため、NF- κ B および STAT3 の活性化におけるヌクリングの影響を

様式(8)

解析した。その結果、NF- κ B および STAT3 の活性化がヌクリング KO マウスでは抑制されていることが観察された。さらにヌクリングの欠失により、通常の乳腺退縮に不可欠であることが知られているカルパイン-1、IL-6 及び C/EBP δ の発現が抑制されていた。

次に M2 マクロファージは乳腺退縮に関与することが知られていることから、乳腺退縮における M2 マクロファージの動員にヌクリングの寄与があるかを解析した。その結果、M2 マクロファージの数が、乳腺退縮においてヌクリング KO マウスでは、減少していることが明らかとなった。

以上から、本研究は乳腺退縮におけるヌクリングの生理的役割を初めて明らかにしたものであり、ヌクリングが NF- κ B と STAT3 の調節を介して乳腺退縮を制御することを提唱している。

乳癌は、依然として世界の女性が罹患する最も一般的な癌であり、乳腺退縮におけるヌクリングの生理学的役割の解明は、乳癌の治療に有用な情報を提供するものと期待される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1260号	氏名	Dang Van Huy
審査委員	主査	坂口 未廣	
	副査	勢井 宏義	
	副査	齊藤 達哉	

題目 Nucling, a novel apoptosis-associated protein, controls mammary gland involution by regulating NF- κ B and STAT3
(新規アポトーシス関連タンパク質ヌクリングはNF- κ BとSTAT3の調節を介して乳腺退縮を制御する)

著者 Huy Van Dang, Takashi Sakai, Tuan Anh Pham, Diem Hong Tran, Kazuko Yorita, Yuji Shishido, and Kiyoshi Fukui
平成27年10月発行 The Journal of Biological Chemistry 第290巻に掲載予定
(主任教授 福井 清)

要旨 離乳後の乳腺組織の退縮の過程は、乳腺が妊娠前の状態に戻るのに必要な生理学的プロセスであり、その過程にはアポトーシスが関与することが知られている。さらに、乳腺退縮の生理学的調節のより深い理解は、乳癌治療に関する重要な情報を提供すると考えられる。ヌクリングは新規タンパク質としてマウスの胚性腫瘍細胞から単離されたが、その後アポトーシスの制御因子であることが明らかとなっている。しかし、ヌクリングが乳腺退縮においてもアポトーシスを制御して、その過程に関与するかどうかは不明であった。

そこで申請者らは、乳腺退縮の過程におけるヌクリングの関与とその分子機構について、ヌクリングノックアウト (KO) マウスを用いて解析した。得られた結果は以下のとおりである。

1. ヌクリングは思春期の乳線では弱く発現していたが、妊娠中は

その発現は亢進し、授乳期においては抑制され、さらに離乳後の乳腺退縮の過程では再び亢進した。

2. ヌクリング KO マウスでは、乳腺は正常な発達を示したが、乳腺の退縮過程が遅れることが明らかとなった。
3. 乳腺退縮の過程は、NF- κ B および STAT3 の活性化を伴うことが知られているが、ヌクリング KO マウスでは NF- κ B および STAT3 の活性化が抑制されていることが観察された。
4. ヌクリングの欠失により、通常の乳腺退縮に不可欠であることが知られているカルパイン-1、IL-6 及び C/EBP δ の発現が抑制されていた。
5. 乳腺退縮における M2 マクロファージの動員にヌクリングの寄与があるかを解析した結果、M2 マクロファージの数がヌクリング KO マウスでは乳腺退縮において減少していることが明らかとなった。

以上の結果は、ヌクリングが NF- κ B と STAT3 の調節を介して乳腺退縮を制御することを明らかにしたものである。よって、本研究は乳腺退縮におけるヌクリングの生理的役割を明らかにするとともに、乳腺における病態の解明と治療法の開発に寄与するものと考えられ、学位授与に値すると判定した。