

報告者氏名 藤澤泰子

所属施設

(留学先)

University of California, Davis ; Department of Molecular Biosciences

University of California, Davis; Department of Environmental Toxicology and the Center
for Environmental Health Sciences

(現在) 浜松医科大学 小児科学教室

留学先の国および地名

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 デービス

指導者名

Prof. Cecila Giulivi

(Department of Molecular Biosciences)

Prof. Fumio Matsumura

(Department of Environmental Toxicology and the Center for Environmental
Health Sciences)

留学期間

2007.4.1. ~ 2009.3.31

研究の趣旨／目的

大学院にて、基礎研究の面白さを知り、研究の分野の世界のリーダーであるアメリカで研究をしたいという希望があった。大学院生のときに学んだテクニックは限られたものであったため、基礎研究の手法をより身につけるとともに、将来的に独立した研究者となるためにも、研究を進める上での論理的な思考も学びたいと考えたため。

研究課題と研究成果 [1]

酸化ストレスおよびニトロ化ストレスと多くの疾患の病態生理との関係は、様々な手法／方向性より研究されている。Post-translational protein modificationの一つとして、タンパク質のニトロ化修飾は注目されている。留学先のPIであるDr. Cecilia Giuliviは、ニトロ化ストレスを引き起こす一酸化窒素 (NO) を産生する酵素NOSが、ミトコンドリアにも存在することを報告した。(Production of nitric oxide by mitochondria. J Biol Chem.1998). この事実は、ミトコンドリアが、酸化/ニトロ化ストレスのもとになるスーパーオキシドを産生するのみならず、自らが、そのスーパーオキシドよりNOを産生しているということであり、ミトコンドリアそのものも、酸化/ニトロ化ストレスの影響を強くうけることが予想される。

Giulivi labは、Mass spectrometryにおける分析にて、酸化/ニトロ化ストレス状態下において、確かにミトコンドリアのATPase β -subunit、その中でも特にTyr 345およびTyr 368が有意にニトロ化されていることを明らかにした。

私が主に従事したプロジェクトは、この2つのTyrのニトロ化が、確かにミトコンドリアの機能低下を引き起こすことを、リコンビナントプロテインを用いた in vitroの系にて確かめ

ることであった。

Fujisawa, Y. Kato, K., and Giulivi, C. Nitration of Tyrosine 368 and 345 in β -subunit elicits FoF1ATPase activity loss. (Biochemical J. *in revision status*)

研究課題と研究成果 [2]

ダイオキシンレセプターとして知られるAh receptor (AhR)は、ダイオキシンを代表とする様々な薬物と結合し、生体に作用を及ぼすだけではなく、生物の生体維持に重要な働きをもつレセプターであることが近年あきらかになってきた。しかしながら、現時点では内因性のリガンドは見つかっておらず、その生理的意義についてはまだまだ未知の部分が多いレセプターである。

これまでの研究にていくつかのがん細胞において、AhRが強く発現していることが報告されている。Matsumura labでは、乳癌のcell lineであるMCF-10AT1を、long-termにE2によるselectionを行った場合、転移能を増した、かつアポトーシス体制の性質を有したcellになり、このcell-lineにおいてAhRの発現が増強していることを確かめた (Won. P., Li W., and Matsumura F. BMC Cancer 2009)。

私が従事したプロジェクトは、乳癌細胞における、AhRのシグナルに関わるTyrosine kinaseの活性化に関するものである。リガンド非依存性に活性化されていると考えられる乳癌細胞でのAhRであるが、非受容体型Tyrosine kinaseのうちの一つであるETK (Bmx)が重要な役割をになっていることを示した。

The Ah receptor (AHR) Acts as a Pro-survival factor, in the Estrogen Receptor-negative, MCF10AT1 Breast Cancer Cell Line, of which function is activated by ETK (Bmx) tyrosine kinase in a ligand-independent manner, particularly under the stressful environment

Fujisawa Y Li W., Wong P., Vogel C, Matsumura F. *in manuscript preparation.*

まとめ (感想及びコメント)

このたびは、財団法人 成長科学協会より研究助成をいただき、海外で研究を行うにあたり、大変大きな支えとなりました。この場をお借りして、心より感謝を申し上げます。

アメリカでは、イラク戦争の後遺症もあり、なかなか基礎研究の経済的な支援 (グラント) は厳しい状態でありました。私も当初予定していた研究室ではないラボにて博士研究員として仕事をし、その後違うラボに移動するという2年間でした。その中で、幸運にもどちらのラボでもある程度まとまった仕事ができ、帰国後の研究に関しても助言いただける状況であります。今回の研究成果は、直接的な成長ホルモンに関する研究とは異なりますが、どちらも、生体の病態生理における大変重要なテーマであり、また私が今後、小児科医としての視点より成長/発育に関して研究を展開するにあたって、礎となる研究経験となりました。

言葉のDisadvantageもあり、当初はそれなりに苦労もいたしましたが、かけがえのない経験をさせていただいたことをここに報告させていただきます。

今後は、独立した研究者として、エキサイティングな研究テーマに挑んでいきたいと思っております。