

氏名(本籍)	柳 内 和 幸 (東京都)		
学位の種類	博 士 (農 学)		
学位記番号	博 甲 第 1,816 号		
学位授与年月日	平成 10 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	農 学 研 究 科		
学位論文題目	TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF HUMAN ANGIOTENSINOGEN GENE (ヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子の転写調節)		
主 査	筑波大学教授	農学博士	村 上 和 雄
副 査	筑波大学教授	農学博士	田 仲 可 昌
副 査	筑波大学教授	Ph. D. (理学)	多比良 和 誠
副 査	筑波大学助教授	農学博士	深 水 昭 吉

論 文 の 内 容 の 要 旨

アンギオテンシノーゲンは、生体内の電解質バランスや血圧調節において重要なアンギオテンシンⅡの前駆体であり、主に肝臓・脳で生産される。アンギオテンシノーゲンを過剰に発現させたトランスジェニックマウスにおいて、血圧の上昇が見られることや、ヒト本態性高血圧と血中のアンギオテンシノーゲン濃度が遺伝的に関連することから、アンギオテンシノーゲン遺伝子の発現機構の解析は高血圧研究の中でも特に重要な位置を占めると考えられる。著者は、同遺伝子発現の詳細な分子メカニズムを明らかにした。

まず、転写開始点より上流-344~313bp に転写活性化領域を同定し、そこに結合する因子が、既知の転写因子 Sp1 と RBF-1であることを明らかにし、この領域を human Angiotensinogen Sp1/RBF-1-Binding Region (hASR) と命名した。次に、転写開始点と TATA ボックスの間の Angiotensinogen Core Promoter Element 1 (AGCE 1; -25~1 bp) と命名した領域には、新規の転写因子 AGCE-Binding Factor 1 (AGCF 1) が結合することを示した。この因子の結合を阻害すると、他の転写活性化領域が存在していてもアンギオテンシノーゲン遺伝子の転写は 10%以下になるということを明らかにした。さらに、この分子的メカニズムとして、AGCF 1 が複数の転写活性化領域の機能を仲介するメディエーターとして機能しているため、AGCF 1 の結合を阻害すると複数の転写活性化因子が機能できなくなることを示唆した。

さらに、著者は、アンギオテンシノーゲン遺伝子の細胞特異的発現機構を解析し、-102~87 bp に肝臓癌由来の細胞株において特異的に働く転写活性化領域を同定し、ATF-Like Element (ALE) と命名した。この領域には少なくとも 5 つの転写因子が結合した。ゲルシフトによる競争阻害実験により、4 つの因子は ATF/CREB ファミリーであったが、1 つは新規の結合活性であり、ALE-Binding Factor (ALF) と命名した。また、転写開始点の下流にある AGCE 2 (+11~+26 bp) と、上流の 5'AGCE 2 (-74~37 bp) には同一の新規な因子が結合し、AGCF 2 と命名した。この因子は、アンギオテンシノーゲン遺伝子の肝臓での転写を抑制するが、脳での発現を活性化する因子であることを明らかにした。

以前に報告されていたヒトアンギオテンシノーゲンの遺伝子多型が、AGCE 1 内に位置することに気づき、この遺伝子多型の転写への影響に注目して解析を行った。そして、遺伝子多型により AGCF 1 の結合活性が変化し、アンギオテンシノーゲンの発現量に影響を与えていることを明らかにした。これは、原因不明であった本態性高血圧症の発症の分子メカニズムを説明する初めての報告である。

審査の結果の要旨

高血圧、心筋梗塞といった成人病は遺伝的素因を基に食塩の過剰摂取、ストレスや肥満などの様々な環境因子が作用することにより発症する多因子疾患である。従来の経験的な遺伝学の解析によって、高血圧の発症には10から15の遺伝子が関与しており、約50%は遺伝的要因、残り50%は環境的要因が関与しているものと推定されている。そして、高血圧発症にアンジオテンシノーゲン遺伝子座が重要な役割を担っていることは間違いないと考えられている。著者の研究により、AGCE 1内の遺伝子多型がAGCF 1のDNA結合親和性の相違を生み、アンジオテンシノーゲン遺伝子の転写活性に変化を与えて、高血圧発症の危険因子となっている可能性が示された。最近、著者の仮説に基づいて、大阪大学の佐藤らのグループが本態性高血圧患者を用いた遺伝学的連鎖解析を行った。その結果、AGCE 1内の遺伝子多型と本態性高血圧症が遺伝的に連鎖していることが実証され、今まで不明であった高血圧症とアンジオテンシノーゲン遺伝子座の関係を説明する分子メカニズムとして注目されている。今後、ここに述べた基礎研究が、高血圧の発症予測の診断や治療に役立つと期待される。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。