

氏名(本籍)	しまもと ようこ 島本陽子(千葉県)		
学位の種類	博士(学術)		
学位記番号	博甲第3367号		
学位授与年月日	平成16年3月25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	Studies on transcriptional regulation of human angiotensinogen gene by nuclear receptors (核内レセプターにおけるアンジオテンシノーゲン遺伝子の転写調節に関する研究)		
主査	筑波大学教授	農学博士	馬場 忠
副査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学教授	工学博士	松村 正利
副査	筑波大学教授	農学博士	田仲 可昌

論文の内容の要旨

本研究は、核内レセプターによるアンジオテンシノーゲン遺伝子の発現調節機構を明らかにすることを目的として行っている。アンジオテンシノーゲンはレニン・アンジオテンシン系のホルモン前駆体であり、血圧調節・水分電解質ホメオスタシスの維持で重要な役割を担っている。また、核内レセプターはリガンドと結合することにより転写を調節する転写因子であり、さまざまな生体内代謝を調節する因子が存在することが知られている。

まず、長鎖脂肪酸をリガンドとする peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) のアンジオテンシノーゲン遺伝子プロモーターに対する影響を調べた。PPAR α はアンジオテンシノーゲン遺伝子プロモーター上の C 領域 (-429/-386) を活性化し、その領域は以前同定されていた HNF-4 の作用点と同一のものであることが明らかになった。ヒト肝臓癌由来 HepG2 細胞とヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞では PPAR α のリガンド依存的活性化能に違いがあり、その原因として、PPAR α と同じ C 領域を認識する HNF-4 の関与が示唆された。つぎに、胆汁酸のアンジオテンシノーゲン遺伝子の発現に対する影響を解析し、ヒトアンジオテンシノーゲントランスジェニックマウスに胆汁酸を投与することにより、肝臓におけるヒトアンジオテンシノーゲン mRNA 発現量が抑制されること、また、この抑制作用はヒト肝臓癌由来 HepG2 細胞においても観察されることを明確にした。さらにその分子メカニズムとして、胆汁酸によって発現が誘導される転写抑制因子 small heterodimer partner (SHP) に注目して解析を行った。まず、SHP のアンジオテンシノーゲン遺伝子プロモーター上の作用点を同定し、SHP も HNF-4 の活性化領域である C 領域に作用し、アンジオテンシノーゲンプロモーターを抑制していることが明らかになった。さらに、SHP が HNF-4 のアンジオテンシノーゲンプロモーター C 領域への結合を阻害することにより抑制していることが、ゲルシフトアッセイによって見いだされた。

以上のように、脂肪酸、胆汁酸のレニン・アンジオテンシン系に対する作用点が同定され、脂肪酸代謝、胆汁酸代謝の血圧調節への影響を考える上で重要な知見を本研究で得ている。

審査の結果の要旨

本研究は、核内レセプターがさまざまな代謝産物の効果を直接的に転写へ反映する特性を活かしながら明確な研究結果を得ている。したがって、複雑な代謝系と血圧制御因子の関係を考える上で重要な意味を持つ基礎研究として評価できる。現在、深刻な問題となっている生活習慣病は多種多様の要因が複雑に関係しているために、その解析は非常に困難なものである。本研究では、脂肪酸、胆汁酸の血圧制御因子に対する影響を分子生物学的手法を用いて詳しく解析している。また、基礎生物学的見地から見ても、PPAR α と SHP はそれぞれ、脂質代謝、胆汁酸代謝を主な標的としていることが知られているが、血圧制御因子であるアンジオテンシノーゲンが標的遺伝子であることが明らかになったことは評価に値する。複数種類の脂質、胆汁酸の効果の解析など、今後に残された課題も少なからずあるが、研究自体は非常に注意深く行われており、十分な信頼性を有し、当該研究分野の発展に貢献したと判断できる。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。