

氏名(本籍)	小 ^こ 松 ^{まつ} 蓉 ^{よう} 子 ^こ (福島県)		
学位の種類	博士(生物工学)		
学位記番号	博甲第6139号		
学位授与年月日	平成24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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Molecular Analysis of Liver Diseases: Regulation of ER-LXR Crosstalk in Fatty Liver and Alteration of DNA Methylation in Liver Fibrosis (肝疾患の分子機構解析: ER-LXR crosstalk を介した脂肪肝の制御と DNA メチル化変動による肝線維化の制御機構解析)		
主査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳澤 純
副査	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	筑波大学准教授	博士(薬学)	木村 圭志

論文の内容の要旨

肝臓は生体内においてさまざまな代謝制御に関与する重要な臓器として知られている。そのため、その機能の低下は重篤な疾患に繋がると考えられる。本論文において著者は二つの肝疾患に着目し、そのメカニズムの解明を進めた。

まず、女性ホルモンであるエストロゲンが肝臓におけるトリグリセリド (TG) 蓄積 (脂肪肝) を抑制するという報告から、エストロゲン受容体 (ER) による脂肪肝抑制機構についての解析を行った。脂肪肝は、核内受容体の一つである LXR の転写活性化により引き起こされることが知られている。本研究において著者は、ER と LXR の cross-talk の可能性に着目し研究を進めた。その結果、ER のリガンドであるエストロゲン (E2) が LXR リガンドにより誘導される脂肪肝を抑制することを明らかとした。またその際、E2 が TG 合成に関与する LXR 標的遺伝子の発現を低下することも明らかとした。これらの作用は ER ノックアウトマウスでは認められなかった。このことから E2 は ER を介して LXR の標的遺伝子の発現を低下し、TG の蓄積を抑制することが示唆された。次に ER が LXR 標的遺伝子の発現を制御する分子メカニズムについて解析を行った。

免疫沈降法により、ER が LXR とリガンド非依存的に相互作用することを明らかとした。また、クロマチン免疫沈降法を用いた解析により ER-LXR complex の LXR target promoter 上への結合もリガンド非依存的であることを明らかとした。一方、クロマチン免疫沈降法により転写共役因子 p300 と SRC-1 の LXR target promoter 上へ結合が LXR リガンドにより促進するのに対し、これらの結合能が E2 により抑制されることを明らかとした。以上の結果から、リガンド依存的に ER-LXR complex が転写共役因子と複合体を形成し、転写を制御している可能性が示唆された。このような新規の ER-LXR pathway を介して、E2 が LXR 標的遺伝子の発現を抑制し、脂肪肝を低下させることを明らかとした。

次にこれまでの報告から肝臓の線維化 (肝線維化症) の進行において DNA のメチル化が重要であることが報告されている。しかし、その発症メカニズムについては未だ不明な点が多い。そこで筆者は肝線維化症

の発症メカニズムに DNA のメチル化が関与しているかを検討した。その結果、肝線維化症の初期段階において既に肝線維化症関連遺伝子の DNA メチル化が低下していることを ChIP-seq を用いた網羅的解析から明らかとした。また、DNA メチル化の低下がこれら肝線維化症関連遺伝子の発現を上昇することも明らかとした。このことから DNA のメチル化の低下が肝線維化症関連遺伝子の発現を上昇し、肝線維化症を引き起こすと考えられる。また肝線維化症はのちに肝がんを引き起こすことが知られている。そこで、次にこれら肝線維化症関連遺伝子の発現が肝がんの発症においても重要であるかを検討した。その結果、これらの肝線維化症関連遺伝子は肝がんにおいても高い発現が認められた。このことから DNA メチル化の低下により上昇した肝線維化症関連遺伝子の発現は、肝線維化症の発症を引き起こすと同時に肝がんの発症にも繋がること明らかとなった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の著者は、生体内においてさまざまな代謝制御に関与する重要な臓器である肝臓の二つの肝疾患に着目し、そのメカニズムの解明を進めた。その結果、脂肪肝が従来報告されている核内受容体の転写制御とは異なる、新たな転写制御メカニズムより制御されることを明らかとした。また、肝線維化症についてはその進行のみならず発症においても DNA のメチル化が重要であることを新たに解明した。これらの疾患の制御メカニズムの解明は今後の治療に繋がると期待される。

平成 24 年 1 月 30 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。