

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 雨宮 三千代

本研究は、マウスを絶食状態から高炭水化物食再摂食させたときにおこる脂肪肝のメカニズムを解明するため、肝臓において栄養状態の変化に応答し、脂肪酸の合成を著しく高める転写因子 SREBP-1c(Sterol regulatory element binding protein)のプロモーター部位の解析を行い、下記の結果を得た。

1. 293細胞にマウスSREBP-1cプロモーター最長2600bpのコンストラクトをルシフェラーゼをリポーター遺伝子としてトランスフェクトした所、マウスSREBP-1cプロモーターは4つの配列からなるSREcomplex（逆向きCATbox、E-box、SRE3配列、GCbox）が基本転写活性を形成することが明らかとなった。
2. SREcomplexに結合しうる内因性因子は、E-boxにはUSF1、USF2、SRE3配列にはSREBP-1a、-1c、-2、GCboxにはSP1、SP3が結合することが示された。
3. SREBP-1c遺伝子のプロモーター活性化機構は、細胞内ステロール量の減少により膜結合型SREBPが切断され核内へ移行すると、成熟型は標的配列であるSRE3配列に結合して転写を活性化し、更にSREBP-1cの発現により自分自身の遺伝子が活性化されるオートル

ープ機構を形成することが示された。

4. ある種のステロール (22-OH-Cholesterol) は、LXRのリガンドとしてSREBP-1cの転写を活性化することが示された。
5. SREBP-1c 自身によるオートループ機構のスイッチをオンにするメカニズムは不明であるが、本プロモーターの SRE3 配列は全てのSREBP アイソフォームで同程度に活性化されるため、初めにスイッチをオンにするのは SREBP-1c に限定されず、また、SREBP-1c はリポジェニック酵素の転写因子であるため、余剰グルコースから脂肪酸への転換過程における仲介因子や糖代謝の中間産物、あるいはSREcomplex 中の GCbox や E-box に結合する SP ファミリー、USF が、コファクターとしてだけでなく糖応答性メディエーターとして機能している可能性が示された。

以上、本論文は 293 細胞における SREBP-1c プロモーターの解析から、絶食から高炭水化物再摂食時にみられるオーバーシュート現象が SREBP-1c 自身によるポジティブフィードフォワードループ機構の形成による可能性を明らかにした。本研究の成果は、今後、脂肪肝や肥満の病態メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。