



子である可能性を検討したが、ルシフェラーゼアッセイ及び FXR の合成リガンドを用いた検討により、FXR の関与は否定された。一方、胆汁酸は細胞内シグナル伝達経路のいくつかを活性化させるという報告があることから、細胞内シグナル伝達経路の関与を各種阻害剤により検討した。PI3Kinase 阻害剤では効果が認められなかったが、MEK 阻害剤の U0126 及び PD98059 により胆汁酸による LDL 受容体遺伝子の発現上昇が阻害され、MAP キナーゼ経路を介した機構によることが明らかにされた。RNA 合成阻害剤アクチノマイシン D を用いた検討では、胆汁酸処理により LDL 受容体 mRNA が安定化されることが示され、この安定化は MEK 阻害剤により消失した。これらの結果から、胆汁酸が MAP キナーゼ経路を介した LDL 受容体 mRNA の安定化という新たな機構で LDL 受容体の発現を上昇させることが明らかになった。

以上本論文は、I-BABP が FXR の転写活性を促進させること、及び、胆汁酸による LDL 受容体発現上昇の新たなメカニズムを明らかにしており、学術上、応用上貢献することが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。