

## 審査の結果の要旨

氏名 柴田 識人

SPF (Supernatant Protein Factor) は、コレステロール生合成過程の中でスクアレンエポキシダーゼが触媒するスクアレンからスクアレン-2,3-オキサイドへの変換反応を促進する可溶性蛋白質として 1957 年にその存在が報告され、コレステロール生合成の調節機構として重要であると考えられていたが、長い間分子の同定には至らずその分子構造・生理機能は不明であった。柴田 識人は修士課程において、SPF の精製・クローニングに世界で初めて成功し、SPF が Sec14 ドメインと呼ばれる脂質結合に関わるドメインと Jelly-roll ドメインと呼ばれる機能未知のドメインからなること、SPF が肝臓や小腸に多く発現していること、肝臓由来培養細胞に SPF を発現させるとコレステロール生合成が促進されることを見出し、博士課程では更に各ドメインの機能及び SPF の生理機能について、以下の検討を行った。

まず SPF の各ドメインの欠損変異体を作製し、Sec14 ドメインがスクアレンを認識／輸送することでスクアレンエポキシ化反応を促進する一方で、Jelly-roll ドメインではコレステロール生合成酵素の転写を促進するという2つのメカニズムでコレステロール生合成を促進するユニークな因子であることを示した。

次にアデノウイルスによる肝臓特異的な SPF 過剰発現マウスを作製し、SPF が個体レベルでもコレステロール生合成の促進因子として働くことを見出した。更に SPF の発現制御機構について解析し、SPF が核内受容体 PPAR $\alpha$  による発現制御を受けることを見出した。また SPF 欠損マウスを作製したところ、通常状態ではコレステロール生合成系酵素の発現上昇といった代償機構が働きコレステロール代謝に際立った表現型が見られなかったものの、合成アゴニスト投与や絶食状態など PPAR $\alpha$  の活性化させることで SPF 欠損マウスのコレステロール生合成が著しく低下することを明らかにした。以上の結果から SPF が絶食時におけるコレステロール恒常性を維持する飢餓応答遺伝子であることを示した。従来 PPAR $\alpha$  は主に脂肪酸代謝の調節因子と考えられ、絶食状態はコレステロール生合成に関与しないと考えられていたことから、本研究の成果は脂肪酸代謝とコレステロール代謝のクロストークを介したコレステロール生合成の全く新しい調節機構を示めるとともに、個体レベルの栄養代謝に新しい概念を提唱するもので、博士(薬学)の学位に十分値すると判定した。