

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 吉川 智博

本研究では脂肪酸合成酵素の中心的な制御因子である SREBP(sterol regulatory element binding protein)-1c の発現調節機構の解明が栄養代謝の転写調節を理解する上で極めて重要であるとの観点から、SREBP-1c プロモーターを用いた発現クローニングを行い、SREBP-1c プロモーター活性化因子の同定を試みた結果、以下の知見を得ている。

- 1 SREBP-1 欠損マウスの白色脂肪組織から cDNA ライブラリーを作製し、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いた発現クローニングを実施した結果、マウス SREBP-1c プロモーターの活性化因子として核内受容体の1つである LXR( $\alpha$ および $\beta$ )を同定した。
- 2 LXR $s$  は肝臓および脂肪組織に豊富に発現していたが、その mRNA レベルは絶食・再摂食などの栄養状態の変動による影響を受けていなかった。
- 3 ルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いたデリーション解析とミューテーション解析、及びゲルシフトアッセイの結果により、SREBP-1c プロモーター上に 2 つの新規の LXR 結合配列を同定した。
- 4 LXR $s$  の作用発現には同じく核内受容体の1つである RXR が必須であることを確認

し、それら各々のリガンドはいずれも LXR-RXR による SREBP-1c プロモーターの活性化を顕著に増強させた。

- 5 レポーター遺伝子アッセイとノーザンブロットイングの結果から、LXRs は SREBP-1c の転写活性を促進するのみでなく、その支配下遺伝子の 1 つである fatty acid synthase の発現も促進させることが判明した。即ち、LXR の刺激により脂肪酸合成が促進されることが示唆された。

以上、通常プロモーターレポーターを用いた発現クローニングから未知の転写因子を同定することは困難な場合が多いが、本論文ではアッセイ系に工夫と改良を加えた結果、SREBP-1c プロモーターの活性化因子として LXR-RXR を同定することに成功した。また、同定された LXR は古典的な胆汁酸生合成経路の律速酵素であるコレステロール7 $\alpha$ -脱水素酵素や、コレステロールエステル転送酵素、及び末梢組織からのコレステロール逆転送や腸管からのコレステロールの吸収調節を担っている ATP-binding cassette transporter 1 等の発現を調節するなど、細胞内へのコレステロールの過剰蓄積に対する防御機構として重要な役割を担っている。SREBP-1c が脂肪酸合成における重要な転写因子であることを併せて考えると、本研究における発見は、コレステロール代謝と脂肪酸代謝の新しいクロストークを示唆しているものであり、動脈硬化症への影響も含めて临床上極めて生理学的意義が深い知見を得たと考えられたことから、学位の授与に値するものと考えられる。