

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 山本泰司

女性ホルモンとも呼ばれるエストロゲンは、性差を超えて様々な組織特異的な生理作用を示し、また病態にも関与する。エストロゲンは標的組織において、転写因子として作用するエストロゲンレセプター（ER）を介して、応答遺伝子の発現を調節する。ERはAF-1及びAF-2の二つの転写活性化領域を有し、これらの領域と組織特異的に相互作用するコファクター群が知られている。リガンド結合による転写調節能の誘導には、立体構造変化を伴うが、合成リガンド種特異的な構造変化が知られている。本研究では、ERの組織特異的な転写制御機構の分子レベルの解明を目指し、ERのコファクター相互作用に着目し、数種の合成リガンド（SERM）の作用を比較するとともに、ER転写制御機構を解析した。

第1章では、SERMが結合したERとコリプレッサーとの相互作用について検討し、ERのリガンド結合領域（LBD）とコリプレッサーのID1/ID2が相互作用することが明らかとなった。このように、SERMがERに対しコリプレッサーとの相互作用を誘導することを明らかにした。

第2章では、ER LBDに変異体を作成し、コリプレッサー相互作用の変化と転写活性への影響を検討した。その結果、ER LBD内のhelix3, 5における点変異によりSERMの一つであるタモキシフェン結合により誘導されるコリプレッサー相互作用が抑制された。このように、ERとコリプレッサーの相互作用にはER LBDのhelix3, 5が重要な部位であること、またERのD351Y変異がタモキシフェン耐性を示す分子作用機構の一端を解明することができた。

第3章では、タモキシフェン結合によりER AF-1活性化と組織特異的アゴニスト作用との関係について検討した。その結果、卵巣摘出ラットの子宮に対してタモキシフェンは強いアゴニスト活性を示したが、AF-1活性を持たないTAS-108はアゴニスト作用を示さなかった。以上の結果から、ER AF-1活性が組織特異的アゴニスト作用発現に関与することを明らかにした。

第4章では、ERのもう一方のサブタイプであるERの組織特異的アゴニスト作用への関与について、その可能性を検討した。その結果、ER AF-1活性に差があるリガンドであるタモキシフェンとTAS-108の両方が、卵巣摘出ラット骨粗鬆モデルにおいて同様に骨密度維持作用を示すことを明らかにした。これらの結果から、骨における組織特異的アゴニスト作用にERが関与する可能性を示した。

第5章では、SERMの骨代謝に対する組織選択的作用を、エストロゲンと比較検討した。血清中、尿中の各種骨代謝マーカーを測定した結果、骨形成に関与する骨芽細胞が発現するBAPやRANKL等の発現変動がエストロゲンとSERMとでは異なっていた。エストロゲンは骨吸収を抑制することで骨量を増強させるのに対し、SERMは骨形成を促進する可能性が考えられた。

以上本研究では、リガンド種依存的なERの種々の組織特異的転写制御作用について、ERのAF-1及びAF-2に対するコファクター相互作用の変化が重要であることを明らかとした。また、合成リガンドを用いることで、コファクター相互作用を変化させる立体構造を導き、組織特異的なER機能を引き出す可能性を示した。

以上本論文は、ERによる組織特異的転写制御作用の分子機構の一端を明らかにしたものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。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。