

## 審査の結果の要旨

氏名 西 真貴子

脂肪酸合成系酵素の摂食時の転写活性上昇に関して、肝臓では **SREBP-1** 依存的・インスリン非依存的であるのに対し、脂肪組織では **SREBP-1** 非依存的・インスリン依存的であり、肝臓と脂肪組織における脂肪酸合成系酵素の発現調節機構には明確な相違があることがわかっており、今回の研究で脂肪組織に特異的な脂肪酸合成系酵素の転写調節機構解明を試みた。

初代培養脂肪細胞を用いた *in vitro* の実験系では摂食応答という生命現象の観察はできなかつたため、本研究において脂肪組織における摂食応答を *in vivo* の臓器で解析する手法を確立した。

本研究において以下のような結果を得ている。

1. 肝臓においてすでに確立されていた、レポーター遺伝子(ルシフェラーゼ)を含むアデノウイルスを用いた *in vivo* プロモーター解析の手法を応用し、脂肪組織において摂食応答など遺伝子発現の栄養状態に応じた変化を観察することに成功した。
2. 脂肪酸合成系酵素の一つである **FAS** プロモーターの解析をこの手法により行った。**-65**の **E-Box/SRE** と **-118**～**-81**の領域が協調して脂肪組織の摂食応答に関与することが明らかになった。**-118**～**-81**に存在する**-92**の **Sp1**結合部位は摂食応答に必要ではないことが示された。既報で肝臓において **FAS** の摂食応答に必要とされていた **-150**の **SRE** への **SREBP-1c** の結合は脂肪組織においては必要でなかった。
3. **SREBP-1** 欠損マウスを用いても **FAS** プロモーターの摂食応答に変化がなかったことから、**FAS** の摂食応答に **SREBP-1** は必要ではないことが明らかになった。

以上、本論文は脂肪酸合成系酵素の脂肪組織における転写調節のメカニズムの解析を可能にしたものである。本研究は脂肪組織において摂食応答など遺伝子発現変化を *in vivo* で観察することにより、栄養状態に応じた遺伝子変化を観察した初の報告である。脂肪組織における転写因子のネットワーク網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。