

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 井上 聖哉

すべての生物は、外部環境の変化に対応して自身の代謝を調節することによりその変化に適応している。特に、肝臓におけるエネルギーの貯蔵・利用は、生物の生命維持に極めて重要な機能である。しかし、飽食の時代といわれる現代においては、エネルギーの過剰摂取や運動不足に伴う脂肪肝（肝臓に過剰な脂肪が蓄積した状態）の進行により、肝疾患を含む様々な代謝性疾患が引き起こされることが問題となっている。

ChREBP は糖の刺激に応答して糖・脂質代謝関連遺伝子の発現を誘導する転写因子であり、ChREBP α と ChREBP β の 2 つのアイソフォームが存在する。ChREBP β は転写活性が極めて高いため、糖・脂質代謝の強力なレギュレーターとして機能する可能性が考えられるが、脂肪組織以外の組織・器官における役割は不明である。そのため著者らは、肝臓における ChREBP β の役割を解明することで、脂肪肝に起因する代謝性疾患の予防や治療法開発に貢献できると考えた。本論文では、肝臓における ChREBP β の機能に焦点を当て、その生理的な役割を明らかにすることを目的としている。

「第一章 序論」では、脂肪肝の成因、肝臓における糖・脂質代謝の概要、本研究で着目する ChREBP についてこれまでに知られていることを概説した後、本論文の目的と構成について述べている。

「第二章 ChREBP アイソフォームの組織分布と機能」は ChREBP アイソフォームの組織分布や機能の違いについて詳細な検証を行なっている。本章は以下の 3 つの節から構成されている。

第一節では、マウスの組織を対象として ChREBP アイソフォームの組織分布を調べた。その結果、ChREBP α はユビキタスに発現しているのに対して、ChREBP β はこれまでに報告のあった脂肪組織だけでなく肝臓や小腸でも発現していることを明らかにした。

第二節では、レポーターアッセイ系を構築し、ChREBP アイソフォームの転

写活性を詳細に比較した。この検証により、ChREBP β は「ChREBP α と比べて転写活性が 50 倍以上も高いこと」、「ChREBP の不活性化をもたらす PKA リン酸化シグナルの影響を受けづらいこと」、「肝細胞においても高い転写活性を示すこと」を証明した。

第三節では、ChREBP β の転写制御機構について検証し、ChREBP α の活性化や ChREBP β 自身の発現増大により ChREBP β の転写が誘導されることを明らかにした。また、これらの現象は *in vivo*（マウスの肝臓）でも認められるため、肝臓における ChREBP β の役割は「ChREBP α の活性化に伴う糖・脂質代謝関連遺伝子の発現誘導を増強すること」であると結論付けた。

「第三節 ChREBP β の発現が脂肪肝の進行に及ぼす影響」では、「ChREBP β の発現増大が脂肪肝を進行させる」という直接的な証拠を得るため、マウス肝実質細胞、あるいはマウス肝臓に ChREBP β を過剰発現させた場合に、脂肪蓄積が亢進するか調べている。

マウス肝実質細胞に ChREBP β を過剰発現させたところ、顕著な脂肪滴の蓄積が認められた。これと同調して、解糖系・脂質生合成系酵素遺伝子の発現増大が認められた。このような変化は、ChREBP α を過剰発現させた細胞では認められなかった。また、ChREBP β を過剰発現させたマウスでは、肝臓重量、肝臓脂質量、血中中性脂肪量、肝傷害マーカーが増加し、脂肪肝の進行が認められた。さらに、ChREBP β を過剰発現させたマウスの肝臓では、脂質生合成系酵素の発現が顕著に増大することを示した。

以上のような検証から、肝臓（肝実質細胞）における ChREBP β の発現増大は脂肪肝の進行に直結し、それに伴って肝障害を含む代謝性疾患を惹起することを証明した。

「第四章 ChREBP β の発現が変動しうる食事内容の探索」は様々な食事を与えたマウスの組織の遺伝子発現を解析することで、ChREBP β の生理的な役割について検証している。この章は以下の 2 つの節から構成されている。

第一節では、糖の質や量が異なる食事を与えたマウスの組織を解析し、ChREBP β の発現と相関が見られる遺伝子を探索することで、各々の組織で ChREBP β の制御下にある遺伝子（標的遺伝子）を推定した。その結果、肝臓では解糖系酵素・脂質生合成系酵素が、脂肪組織では糖輸送担体・脂質生合成系酵素が、小腸では二糖類水解酵素・糖輸送担体が ChREBP β の標的遺伝子である可能性を示した。

第二節では、肝臓における ChREBP β の発現とフルクトース誘導性脂肪肝の関連について検証した。フルクトースを摂取させたマウスの肝臓では ChREBP

β の発現が顕著に増大すること、肝臓 ChREBP β の発現量は脂肪肝関連指標と正の相関関係が見られることから、フルクトース摂取に伴う ChREBP β の発現増大が脂肪肝を進行させることを明らかにした。

これらの検証から、食事として摂取した糖質の利用と貯蔵を促進することが ChREBP β の役割であるが、継続的なフルクトース摂取により肝臓 ChREBP β の働きが過剰になると脂肪肝が引き起こされるものと考えられた。

これらの検証結果をもとに、「第五章 総合討論」では、肝臓における ChREBP β の役割と、脂肪肝の進行に ChREBP β がどのように寄与しているか総合的に討論している。また、機能性食品開発や創薬の標的としての ChREBP β の可能性について考察することで、本研究の将来的な展望を述べている。

このように、本論文は糖・脂質代謝の強力なレギュレーターである ChREBP β が脂肪肝の進行に重要な役割を果たしていることを初めて明らかにしたものであり、学術上・応用上寄与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。