

審査の結果の要旨

氏名 官彦州

SREBPは脂肪酸・コレステロール代謝を総括的に制御する転写因子である。小胞体膜タンパク質として合成されたSREBPは同じく小胞体膜タンパク質であるSCAPと2量体を形成し、ゴルジ装置へと輸送され、そこで活性化を受ける事が知られている。

本研究ではSREBPの新規レギュレーターとしてHsp90を見出し、Hsp90によるSCAP/SREBP脂質代謝調節の分子メカニズムについて多くの新たな知見をもたらした。

序論に続く第二章では、SCAPはC末端側に種々のタンパク質/タンパク質相互作用を制御するWDリピート配列を有する事から、SCAPがSREBP以外のタンパク質とも相互作用を持つものと仮定した。そこでSCAPのWDリピート配列を含む領域を培養細胞に過剰発現させ、免疫沈降されるタンパク質を質量分析法により解析した。その結果、複数のタンパク質を結合する事が知られているHsp90を見出した。複数の分子細胞生物学的手法により、SREBP/SCAP 2量体とHsp90が複合体を形成することを免疫沈降法を駆使して証明する事に成功した。

第三章では、Hsp90阻害剤、もしくはHsp90 siRNAを用いた発現抑制により、Hsp90はSREBP/SCAP 2量体の安定化に必要であり、Hsp90発現、活性を阻害すると、SREBP応答遺伝子の発現は減少し、コレステロール・脂肪酸合成が低下する事を確認した。さらに、マウスを用いたin vivo実験においてもHsp90阻害剤投与により、肝臓での脂質合成の低下、血中脂質の減少を認め、脂質代謝制御においてHsp90の重要性を明らかにした。SREBPは脂質代謝制御の要となる因子であり、創薬、機能性食品創製の主要な標的と考えられており、本知見は新たな標的としてHSP90を提示したものと言える。

第四章では、SCAPとSREBPの結合ドメインを明らかにした。SCAPのWDリピート配列中の結合に関与が予想される複数のアミノ酸に、それぞれ変異を導入し、これらを培養細胞に過剰発現させ、免疫沈降試験により、SREBP結合に重要な8個のアミノ酸残基を見つけた。その結果、SCAPとSREBPの相互作用に関して、その結合様式が明らかになり、分子レベルの新たな知見をもたらした。

これらの研究成果は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。