

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Activation of the mitogen-activated protein kinase ERK1/2 signaling pathway suppresses the expression of ChREBP α and β in HepG2 cells

(マイトジェン活性化プロテインキナーゼ ERK1/2 シグナル伝達経路の活性化は HepG2 細胞において ChREBP α と β の発現を抑制する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

代謝・制御系

生化学 (指導教授 鈴木 敬一郎)

氏 名 黎 蘭

糖・脂質代謝ではさまざまな酵素群がそのはたらきを担っており、特に解糖系では律速酵素であるグルコキナーゼ (GK)、ホスホフルクトキナーゼ (PFK)、ピルビン酸キナーゼ (PK) である。また脂肪酸合成系ではアセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) や脂肪酸合成酵素 (FAS) などであり、これらの酵素群の発現調節の中心的な役割をはたしているのが転写因子 ChREBP である。

ChREBP はグルコース応答性を示し、核内へと移行したのちターゲットとなる遺伝子のプロモーター領域に結合することで「正」に発現調節を行っている。活性化のメカニズムについては多くの研究がなされているが、ChREBP 自体の発現調節に関する報告は少ないのが現状である。そこで今回我々は、人肝癌細胞由来の HepG2 における ChREBP α と β の mRNA とタンパク質発現量に対する酸化ストレスを含むいくつかの刺激の効果を比較することにした。その結果、H₂O₂ 刺激により HepG2 細胞において ChREBP の mRNA とタンパク質の両発現が抑制されることを見出し、さらにこの時 ChREBP β の mRNA 発現量は ChREBP α の発現量の 1%以下であることが分かった。また、ERK シグナル伝達経路の活性化剤である 12-o-テトラデカノイルホルボル 13 酢酸 (TPA) やスタウロsporin (STS) の刺激が ChREBP α と β mRNA のレベルの低下をもたらすことや、MEK/ERK 経路の選択的阻害剤である PD98059 によって発現量の低下を回復させることが可能であった。以上の結果から、酸化ストレスや STS、TPA 処理を含めた ERK シグナル伝達経路の活性化を介して ChREBP α と β の発現が抑制されるということが示唆された。また HepG2 細胞では、 β 型に比べて α 型がより重要な役割を果たしている可能性がある。

このような ChREBP α と β の発現レベルの低下は、解糖や脂肪酸合成系を中心とした細胞内全体の代謝レベルの低下を引き起こすこととなり、これはさらなる酸化ストレスから生体を防御する機構の一部として働いている可能性がある。