

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	黎 蘭
論文担当者	主 査 大村谷 昌樹
	副 査 八木 秀司
	副 査 小山 英則
学位論文名	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 ERK 1/2 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
論文審査の結果の要旨	
転写因子 ChREBP (carbohydrate response element binding protein) は解糖系の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)や、脂質合成系の CoA カルボキシラーゼ(ACC)や脂肪酸合成酵素(FAS)などの転写を調節している。 ChREBP はグルコース応答性を示し、核内へと移行後、ターゲット遺伝子のプロモーター領域に結合し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。 本研究では人肝癌細胞由来の HepG2 における ChREBPα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した。その結果、酸化ストレスを誘導する H₂O₂ 刺激により ChREBP の mRNA とタンパク質の両発現が抑制されること、さらに ChREBP β の mRNA 発現量はαの発現量の 1 %以下であることが判明した。さらに、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 ChREBPαとβ の mRNA 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、発現量の低下をレスキュー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 ChREBPαとβ の発現が抑制されることが判明した。また HepG2 細胞では、βに比べて発現量が多いα がより重要な役割を果たしている可能性が示唆された。 このような ChREBPα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し、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明らかとなった。基礎的にも臨床的にきわめて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。	