

| | |
|---------|---|
| 氏 名 | 小野村 大地 |
| 授与した学位 | 博 士 |
| 専攻分野の名称 | 医 学 |
| 学位授与番号 | 博 甲第 6343 号 |
| 学位授与の日付 | 2021 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当) |
| 学位論文題目 | Identification of ribavirin-responsive <i>cis</i> -elements for <i>GPAM</i> suppression in the <i>GPAM</i> genome (<i>GPAM</i> ゲノム中における <i>GPAM</i> 抑制のための RBV 応答性シスエレメントの同定) |
| 論文審査委員 | 教授 阪口政清 教授 竹居孝二 准教授 高木章乃夫 |

学位論文内容の要旨

Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial (GPAM) はトリグリセリド合成における律速酵素である。最近、我々は抗 C 型肝炎ウイルス薬であるリバビリン (RBV) が転写因子である C/EBP α の発現を減少させることで、*GPAM* の発現量を低下させることを新たに発見した。本研究では RBV による *GPAM* 発現抑制メカニズムのさらなる解析を行った。まず、現在明らかになっている *GPAM* の転写因子の中で、C/EBP α 以外に RBV によって発現が変動する遺伝子を調べたところ、SREBP-1c の発現が RBV 処理によって減少することが分かった。次に *GPAM* プロモーター上における C/EBP α の結合領域を調べたところ、C/EBP α は *GPAM* の転写開始点の 13kb および 47kb 上流に結合し、遠位のエンハンサーとして転写を活性化していることが明らかになった。さらに、C/EBP α は肝細胞と脂肪細胞において特異的に発現する *GPAM* バリエントの発現を制御することが分かり、リバビリン処理によってもこれらのバリエントの発現が減少することが確認できた。以上の結果から、RBV は C/EBP α だけでなく、SREBP-1c にも働きかけ、肝細胞、脂肪細胞特異的な *GPAM* バリエントの発現を抑制することが分かった。

論文審査結果の要旨

リバビリン (RBV) は、抗 C 型肝炎ウイルス薬として周知である。研究者のグループは、この RBV が C 型肝炎ウイルスの複製を阻害するという主要な作用に加え、肝臓における脂肪蓄積に抑制的に働くという新しい可能性を見出している。RBV は脂肪肝（肝炎、線維化に発展）に有効となるかもしれない。その作用機序をこれまで研究し、RBV が C/EBP α を低下させることで、GPAM (脂肪合成に重要な酵素) 誘導を抑制していることが作用の重要な一端であることを明らかにしている。

本研究では、この分子機序のさらなる詳細について理解することを目的とした。研究者の研究から、肝臓における GPAM 誘導には、GPAM プロモーターに C/EBP α に加え、SREBP 転写因子が結合することが重要であることを新たに突き止めた。すなわち、RBV は、SREB と C/EBP α の両転写因子発現レベルを強く低下させることで GPAM 誘導を抑制していたのである。このメカニズムの証明には様々な角度からの研究（プロモーターレポーターアッセイ、ゲルシフトアッセイ、クロマチン免疫沈降、染色体の緩みの解析など）がなされていた。また、極めて遠位の *cis*-element の機能同定に至っては、試行錯誤を繰り返して成功に導いた研究者の非凡なアイデアと努力が強く感じられた。審査委員からは、GPAM は脂肪合成にどの程度関わるか？肝臓 primary 細胞ではなく Huh-7 細胞株を使用している理由は？RBV は COVID19 に効果があるのでは？RBV による遺伝子発現変動の網羅的解析は？どのようなメカニズムで SREB と C/EBP α の両転写因子の発現誘導を抑制するのか？脂肪肝発症動物モデルへの RBV の投与実験はしたか？など多数の質問があったが、本人の知見や他からの情報から自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。