

氏名	村上 逸雄
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第3484号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Functional analysis of the rat proopiomelanocortin gene promoter (ラットプロオピオメラノコルチン遺伝子プロモーターの機能解析)
論文審査委員	教授 高橋 純夫 教授 酒井 正樹 教授 坂本 竜哉

学位論文内容の要旨

プロオピオメラノコルチン (POMC)は、下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)の前駆体タンパク質である。POMC 遺伝子の転写は、視床下部から分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)によって促進され、副腎皮質から分泌される糖質コルチコイドによって抑制される。本研究では、ACTH 産生細胞における POMC 遺伝子の転写制御機構を解明することを目的とした。

ACTH 産生細胞の分化には転写因子 Tpit の発現が不可欠で、POMC 遺伝子プロモーターに存在する Tpit/PitxRE 配列にホメオドメイン転写因子 Pitx1 と共に結合する。さらに POMC 遺伝子のプロモーターには、転写因子 Nur 因子が結合する NurRE 配列が存在する。マウス下垂体 ACTH 産生腫瘍 AtT-20 細胞におけるラット POMC 遺伝子プロモーターのレポーター解析を行い、Tpit/PitxRE 配列は POMC の転写レベルの維持に重要であることを明らかにした。CRH と糖質コルチコイドによる POMC 遺伝子の転写制御における Tpit/PitxRE 配列と NurRE 配列の関与を調べた。CRH は主に POMC 遺伝子プロモーターの NurRE 配列依存的に POMC 遺伝子の転写を活性化したが、Tpit/PitxRE 配列の活性も calcium/calmodulin-dependent protein kinase II 系を介して上昇させた。合成糖質コルチコイドの dexamethasone は Tpit と Pitx1 の発現を変化させることなく、Tpit/PitxRE 配列依存的に POMC 遺伝子プロモーターの活性を低下させた。

以上の結果より、Tpit/PitxRE は POMC 遺伝子の発現の基礎転写レベルの維持に必要であるだけでなく、CRH による転写活性化にも関与することがわかった。さらに糖質コルチコイドによる POMC 遺伝子の転写抑制は、Tpit/PitxRE 配列に依存する転写の活性を低下させることに起因していると考えられる。本研究により、Tpit/PitxRE 配列は、CRH と糖質コルチコイドによる POMC 遺伝子の転写制御に必要な配列であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

プロオピオメラノコルチン (POMC)は、下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)等のプロホルモンである。前葉における POMC 遺伝子の転写は、視床下部から分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)によって促進され、副腎皮質から分泌される糖質コルチコイドによって抑制される。本研究は、ACTH 産生細胞における POMC 遺伝子の転写制御機構を解明することを目的とした。

ACTH 産生細胞の分化には転写因子 Tpit の発現が不可欠で、Tpit はホメオドメイン転写因子 Pitx1 と共に、POMC 遺伝子プロモーターに存在する Tpit/PitxRE 配列に結合する。さらに POMC 遺伝子のプロモーターには、転写因子 Nur 因子が結合する NurRE 配列が存在する。マウス下垂体 ACTH 産生腫瘍 AtT-20 細胞を用いてラット POMC 遺伝子プロモーターのレポーター解析を行った。Tpit/PitxRE 配列は POMC の転写レベルの維持に重要であることを明らかにした。CRH と糖質コルチコイドによる POMC 遺伝子の転写制御における Tpit/PitxRE 配列と NurRE 配列の関与を調べた。CRH は主に POMC 遺伝子プロモーターの NurRE 配列依存的に POMC 遺伝子の転写を活性化したが、Tpit/PitxRE 配列も calcium/calmodulin-dependent protein kinase II 系を介して POMC 遺伝子の転写を上昇させた。合成糖質コルチコイドの dexamethasone は Tpit と Pitx1 の発現を変化させることなく、Tpit/PitxRE 配列依存的に POMC 遺伝子プロモーターの活性を低下させた。

以上の結果より、Tpit/PitxRE は POMC 遺伝子の発現の基礎転写レベルの維持に必要であるだけでなく、CRH による転写活性化にも関与することがわかった。さらに糖質コルチコイドによる POMC 遺伝子の転写抑制は、糖質コルチコイドが Tpit/PitxRE 配列に依存する転写の活性を低下させることによると考えられる。本研究により、Tpit/PitxRE 配列は、CRH と糖質コルチコイドによる POMC 遺伝子の転写制御に必要な配列であることが示唆された。

本研究によりラット POMC 遺伝子の転写制御機構が明らかになり、本研究成果は分子内分泌学の関連分野の研究の進展に大きく貢献し、高く評価できる。よって学位審査委員会は本論文が博士の学位論文に値すると判定した。