

平成 31 年 1 月 21 日

学 位 論 文 の 審 査 要 旨

学位論文申請者氏名：佐々木 翔太

論文題目：肝臓・腎臓の恒常性維持に関与する核内受容体 HNF4 ファミリーの同定と機能解明

(Identification and functional analysis of hepatocyte nuclear factor 4 family involved in homeostatic maintenance in the liver and kidney)

論文の概要及び判定理由

HNF4 α は多くの肝臓特異的遺伝子を正に制御しており、肝臓の分化・再分化誘導に重要な因子である。肝臓特異的 HNF4 α 欠損マウス (KO マウス) は多くの表現型を示したため、肝臓の転写因子の発現解析を行った。その結果、KO マウスでは HNF4 γ の既知バリエーション HNF4 γ 1 と、新規バリエーション HNF4 γ 2 の発現上昇が確認された。HNF4 γ 2 の機能解析を行ったところ、HNF4 γ 2 は HNF4 α 以上の転写活性化能と肝がん細胞株の肝機能誘導能を有することが判明した。このため、HNF4 γ 2 は人工肝細胞や肝がん治療薬開発における有用なツールとなる可能性が示唆された。また、HNF4 α は腎臓の近位尿細管上皮細胞 (PTEC) でも発現しているが、機能解析はほとんど未解明である。そこで、PTEC 由来細胞株に HNF4 α を導入して遺伝子発現解析を行ったところ、多くの物質の再吸収に関わるメガリンの転写調節を正に制御していることが明らかとなった。メガリンは慢性腎臓病 (CKD) の発症・進行に関与するため、HNF4 α によるメガリンの転写調節機構の解明は CKD の予防や治療薬開発への応用が期待される。これらの成果は、いずれも新規性が高く、「肝臓と腎臓の疾患」の研究分野に大きく貢献するものであり、博士 (理工学) の学位に値するものと判定した。

審査年月日 平成 31 年 1 月 21 日

審 査 委 員

主査	群馬大学学術研究院	教授	篠塚 和夫	印
副査	群馬大学学術研究院	教授	尾崎 広明	印
副査	群馬大学学術研究院	教授	粕谷 健一	印
副査	群馬大学学術研究院	准教授	吉原 利忠	印
副査	群馬大学学術研究院	准教授	井上 裕介	印

関連論文

1 著者名 Shota Sasaki, Ayami Hara, Masakiyo Sakaguchi, Masaomi Nangaku, Yusuke Inoue

論文題目 Hepatocyte nuclear factor 4 α regulates megalin expression in proximal tubular cells

(和訳) 近位尿細管上皮細胞における Megalin の HNF4 α による発現制御

雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports 第 17 巻 87 頁~92 頁 2019 年 3 月

掲載決定

2 著者名 Shota Sasaki, Mizuho Urabe, Tsukasa Maeda, Junko Suzuki, Ryota Irie, Masanori Suzuki, Yasuhiro Tomaru, Masakiyo Sakaguchi, Frank J. Gonzalez, Yusuke Inoue

論文題目 Induction of hepatic metabolic functions by a novel variant of hepatocyte nuclear factor 4 γ

(和訳) 新規 HNF4 γ バリエントによる肝代謝機能の誘導

雑誌名 Molecular and Cellular Biology 第 38 巻 第 24 号 e00213e-18 2018 年 12 月

参考論文

1 著者名 Aoi Morimoto, Mana Kannari, Yuichi Tsuchida, Shota Sasaki, Chinatsu Saito, Tsuyoshi Matsuta, Tsukasa Maeda, Megumi Akiyama, Takahiro Nakamura, Masakiyo Sakaguchi, Nobukazu Nameki, Frank J. Gonzalez, Yusuke Inoue

論文題目 An HNF4 α -microRNA-194/192 signaling axis maintains hepatic cell function

(和訳) HNF4 α -microRNA-194/192 のシグナル伝達経路による肝細胞機能の維持

雑誌名 Journal of Biological Chemistry 第 292 巻 第 25 号 10574 頁~10585 頁 2017 年 5 月

2 著者名 Shunsuke Matsuo, Masayuki Ogawa, Martina U. Muckenthaler, Yumiko Mizui, Shota Sasaki, Takafumi Fujimura, Masayuki Takizawa, Nagayuki Ariga, Hiroaki Ozaki, Masakiyo Sakaguchi, Frank J. Gonzalez, Yusuke Inoue

論文題目 Hepatocyte nuclear factor 4 α controls iron metabolism and regulates transferrin receptor 2 in mouse liver

(和訳) マウスにおける HNF4 α による鉄代謝と Transferrin receptor2 の制御

雑誌名 Journal of Biological Chemistry 第 290 巻 第 52 号 30855 頁~30865 頁 2015 年 11 月