

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1191 号	氏名	椎村 祐樹
審査担当者	主査	西 昭徳	(印)
	副主査	山田 研太郎	(印)
	副主査	齋藤 成昭	(印)
主論文題目： Regulation of the human ghrelin promoter activity by transcription factors, NF- κ B and Nkx2.2 (グレリンのプロモーター活性は、NF- κ B および Nkx2.2 によって制御される)			

審査結果の要旨 (意見)

グレリンは、成長ホルモン分泌や摂食亢進作用に加えて、代謝調節、自律神経機能調節、報酬系調節などの作用を持ち、治療薬としての応用も始まっている。グレリンは胃の X/A-like 細胞より主に分泌され、その産生は様々な代謝性および神経性調節を受けていると考えられる。本研究では、グレリン転写因子の解析を行い、グレリン転写因子として Nkx2.2、NF- κ B を同定している。さらに、グレリン転写を Nkx2.2 は促進し、NF- κ B は抑制することを明らかにしている。グレリン転写因子の同定は、生理的・病的条件におけるグレリン産生制御機構の解明に極めて重要であり、学位論文として意義のある研究である。

論文要旨

本論文で、グレリンの転写活性が NF- κ B および Nkx2.2 によって抑制または促進されることを明らかにした。

グレリンは、主に胃で産生・放出される摂食亢進性のペプチドホルモンである。グレリンの分泌は食餌によって調節されていることが知られているが、グレリンの発現や分泌がどのように制御されているか、その分子メカニズムについては十分に理解されていない。特に、グレリン mRNA の発現を制御する転写因子については報告が少ないのが現状である。そこで本論文では、グレリンプロモーター領域候補をルシフェラーゼ発現ベクターに組み込んだレポーターベクターを作製し、そのルシフェラーゼ活性を測定することによりグレリンの発現を制御する転写因子について解析した。

その結果、グレリンプロモーター領域-1600 付近まで欠失させるとルシフェラーゼ活性が低下し、この領域がグレリンの転写活性に重要であることが示唆された。そこでバイオインフォマティクス解析を行い、この領域に結合する転写因子として NF- κ B および Nkx2.2 を同定した。さらに NF- κ B および Nkx2.2 を過剰発現させた細胞でルシフェラーゼ活性を測定することにより、グレリンの転写活性が NF- κ B および Nkx2.2 によって抑制または促進されることが示唆された。