



伝達系に関わるタンパクの上昇が見られたことから、エネルギーを産生において非効率的な脂肪酸代謝経路が活性化した代償として、糖代謝の亢進と抹消への供給低下が考えられた。発現が低下していたタンパクについて mRNA 量に有意な差は見られなかったことから、転写後の発現変動であると考えられた。

#### 【結論】

以上の結果から、タモキシフェン誘導性 *Gen1* CKO マウスでは、第一に肝臓の脂質代謝異常が起こり、血糖値や VLDL 産生の低下を介して白色脂肪組織の低下が引き起こされたと考えられる。この表現型は *Gen1* 欠失とタモキシフェンの両方の効果によるものであり、タモキシフェン投与終了後に回復し、生存や行動には異常が見られなかった。タモキシフェンはミトコンドリア機能を障害することが知られ、ミトコンドリア障害によって GCN2 経路の活性化する報告があるものの、脂質代謝酵素の発現制御およびタモキシフェン毒性の分子メカニズムについては今後明らかにする必要がある。