

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 氏名 劉 君
指導教授氏名	富田泰史
論文審査担当者	主 査 今泉忠淳 副 査 大門 眞 副 査 櫻庭裕丈
<p>(論文題目) Inducible Systemic <i>Gcn1</i> Deletion in Mice Leads to Transient Body Weight Loss upon Tamoxifen Treatment Associated with Decrease of Fat and Liver Glycogen Storage</p> <p>(タモキシフェン誘導性 <i>Gcn1</i> ノックアウトマウスにおける一過的な体重減少と肝臓代謝異常)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>GCN1 は、真核生物に広く保存されるリボソーム結合タンパク質で、アミノ酸飢餓に応答し、プロテインキナーゼ GCN2 を活性化し翻訳開始因子 eIF2α をリン酸化することで翻訳を抑制する。また、GCN1 は転写因子である ATF4 の翻訳を選択的に促進することで、アミノ酸生合成に関わる遺伝子発現を誘導する。先行研究により、<i>Gcn1</i> のノックアウトマウスが胎生致死となることが報告されている。しかし、マウス成獣における GCN1 ノックアウトマウスの表現型は明らかにされていない。そこで、本研究ではタモキシフェン誘導性 Cre 発現マウスおよび <i>Gcn1</i> flox マウスを交配し、<i>Gcn1</i> 条件付きノックアウト (CKO) マウスを作製し、その表現系の解析を行った。この <i>Gcn1</i> CKO マウスにおいては、タモキシフェン処理により体重が減少し、タモキシフェンの中止により体重は回復した。臓器別では、肝臓と消化管においてノックアウト効率が高く、肝臓の重量、グリコーゲン、脂肪滴の減少が見られた。血中の脂質の解析では、VLDL および HDL の一過的な減少が見られた。肝臓のプロテオーム解析では、ミトコンドリアβ酸化に関わる <i>Cpt1</i> や <i>Hadhb</i> の発現が低下し、脂質分解およびペルオキシソーム経路での脂質代謝に関わる <i>Ces2a/3b</i> や <i>Abcd3</i> の発現が亢進していた。また、ロイシンの異化代謝に関わる <i>Mccc1/2</i> の低下が見られ、グリコーゲン合成の低下と解糖系およびミトコンドリア電子伝達系に関わるタンパクの上昇が見られた。以上の結果から、タモキシフェン誘導性 <i>Gcn1</i> CKO マウスでは、肝臓での脂質代謝に異常が生じ、血糖値や VLDL 産生の低下を介して白色脂肪組織の減少や体重減少が引き起こされたと考えられる。本研究は、GCN1 が肝臓における脂質代謝に関与していることを新たに解明したものであり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	International Journal of Molecular Sciences 23 (6) 3201, 2022