




学位論文審査の結果の要旨

令和 4年 5月 23日

審査委員	主査	中村 隆範 		
	副主査	金西 賢治 		
	副主査	小坂 信二 		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	15D731	氏名	井端智裕
論文題目	Effects of 2-Methoxyestradiol, a Main Metabolite of Estradiol on Hepatic ABCA1 Expression in HepG2 Cells			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

(論文要旨)

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)は脂質流出の重要な調節因子であり、ABCA1の欠如は、脂肪肝の主な原因の1つである肝臓の脂質蓄積を誘発する。2-メトキシエストラジオール(2-ME2)は、脂肪肝から保護することが実証されている。この研究では、肝臓の脂質含有量とABCA1発現に対する2-ME2の影響を研究した。2-ME2は用量依存的にABCA1発現を増加させ、脂質含有量が有意に減少したことを発見した。2-ME2はABCA1プロモーター活性を増強し、PI3K経路の阻害後に減少した。Aktまたはp110の過剰発現は、ABCA1プロモーター活性を誘導し、2-ME2はAktとFoxO1のリン酸化を刺激し、FoxO1の核内蓄積を減少させた。クロマチン免疫沈降により、FoxO1がABCA1プロモーター領域に結合し、2ME2はFoxO1の結合を減少させた。さらに、ABCA1プロモーター領域のFoxO1結合部位の変異、またはFoxO1特異的siRNAによる処理は、ABCA1発現に対する2-ME2の効果を減弱させた。今回の結果は、2-ME2がPI3K / Akt / FoxO1経路を介してABCA1の発現をアップレギュレートし、肝細胞の脂質含有量を低下させる可能性があることを示している。

(質疑応答・審査概要)

<主査中村先生>

1、今回使用したHepG2細胞の脂質代謝の特徴について説明してください。

回答：通常の培養条件である10%FBSは過剰な脂質を含有しているが、HepG2細胞内のコレステロール含量は厳密に調整されている。これはLDL受容体とABCA1の協調作用により、脂質含量の平衡が保たれている。

2、 本研究の最終的な目的は何か？

回答：2-ME2はエストロゲンの代謝産物であるが、エストロゲンのような女性ホルモン作用がなく、生体内に大量に存在しても重篤な副作用を示さず、今回のように肝脂肪を減少させる作用を有している。脂肪肝を治療ターゲットとした創薬を目指している。

<副主査小坂先生>

1、 今回の実験結果から、今後臨床へ応用できる可能性はどうか。

回答：今回の研究結果は、2-ME2が肝細胞に作用してPI3K/Akt/FoxO1の経路を介してABCA1の活性を高め、脂質の減少作用を発揮しています。最近、注目されている脂肪肝、NASH/NAFLDへの臨床応用が考えられます。

2、 PI3K/Aktの経路以外は考えられませんか？

回答：今回の研究でPKC, ERKなどの経路は否定的ですが、カルシウム経路、PKAなどは除外できていません。今後の検討課題としたいと思います。

<副主査金西先生>

1、 妊娠時の2-ME2の役割について説明してください。

回答：2-ME2はCOMTの作用により生成されます。COMTの遺伝子異常により2-ME2が減少すると妊娠時子癇が誘発されることが報告されています。2-ME2はこれらの病態に関わっている可能性が指摘されています。

2、 2-ME2に着目した理由は何か？

回答：エストロゲンの代謝産物ではあるが、エストロゲン受容体への作用が弱く、生理的にPI3K/Aktなどの細胞内情報伝達系を活性化することが報告され生理的な役割の解明に興味を湧いたためです。

<指定討論者中北先生>

1、 2-ME2は脂溶性の物質ですか？

回答：2-ME2は脂溶性のホルモンの代謝産物であり、血中にも存在しています。血中の存在様式ははっきりとわかってはいませんが、類体のエストロゲン同様に血中では蛋白に結合し、標的臓器で遊離して作用を発揮すると考えられる。

2、 2-ME2の生理的な濃度に関して

回答：2-ME2はエストロゲンの代謝産物であり、生理的な濃度は極めて低いとされています。ただ妊娠時はその濃度が約1000倍に上昇することが知られており、今回使用した2-ME2濃度は、妊娠時の濃度を超える濃度ではない。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和4年5月23日に行われ、以上に記載の通り、様々な質疑応答が行われたが、いずれも適切な回答が得られた。

本論文は、エストラジオールの主代謝物である2-メトキシエストラジオールがATP-binding cassette transporter A1の発現を調節する機序について明らかにした点で意義があり、委員会の合議により本論文が博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Nutrients Volume 14: Issue 2		
(公表予定) 掲 載 年 月	2022年 1月	出版社(等)名	MDPI

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。