

論文審査結果の要旨

氏 名： 堀 武志

学位の種類：博士 (薬科学)

学位論文名：糖質コルチコイド受容体とエピジェネティック修飾によるカルボキシルエステラーゼ
遺伝子の発現制御

Carboxylesterase gene regulation by glucocorticoid receptors and epigenetic marks

審査委員 (主査)：細川 正清

(副査)：松岡 耕二

(副査)：梶淵 泰宏

(副査)：森 雅博

本論文は、プロドラッグの生体内での代謝活性化に関与しているカルボキシルエステラーゼ(CES)の組織特異的発現や誘導に関わる遺伝子発現調節機構を明らかにした論文である。

CES は、エステルやアミド結合を含む化合物の加水分解反応を触媒する酵素であり、プロドラッグの代謝活性化において重要な役割を果たしているが、その幅広い基質特異性から、多くの医薬品、農薬、環境化学物質などの生体外異物の代謝に関与している。本研究においてはヒト *CES1A1* 遺伝子において転写開始点の 3'末端側 (+72/+541) における CpG アイランドの存在に着目し研究を行った。まず、*CES1A1* mRNA を発現していないヒト胎児腎由来の HEK293 細胞を 5-aza-dC で処理した結果、*CES1A1* mRNA の著しい増加が観察された。さらに *CES1A1* 遺伝子のプロモーター領域周辺は高度に DNA メチル化され、対照的にヒト肝癌由来の HepG2 細胞におけるこの領域はほとんど DNA メチル化されていないことが明らかになった。一方、ヒト腎組織と肝組織に関しては、特に転写開始点付近の CpG アイランドの領域において、肝組織よりも腎組織のほうが有意に高く DNA メチル化されていた。これらの結果から、ヒト腎組織における *CES1A1* 遺伝子の発現の抑制に、転写開始点周辺領域の DNA メチル化が関与していることが強く示唆された。

また、ヒト胎児の肝細胞において、合成糖質コルチコイドのデキサメタゾンによる *CES1A1* の誘導の可能性とその機序について検討した結果、デキサメタゾン処理による *CES1A1* mRNA の増加に DNA 脱メチル化が関与する可能性が示唆された。さらに、ラットの肝臓におけるデキサメタゾンによる *CES2* の誘導機序について検討した結果、デキサメタゾンは GR の活性化を介して *rCES2* 遺伝子の転写を促進するということが明らかになったが、初代肝細胞において観察された 100 nM のデキサメタゾン処理による *rCES2* mRNA の誘導は、新規タンパク質合成に依存している可能性が示唆された。

本論文は、特に薬物代謝において重要な働きを示す CES の臓器特異的発現および糖質コルチコイドによる酵素誘導機構について新知見を見出しており、創薬応用にも繋がる価値ある博士論文である。

本学学長を含む教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、堀武志氏に博士 (薬科学) を授与することが決定された。