

甲 第 号

松林 成也 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	桐田 忠昭
	委員(指導教員)	准教授	森 英一朗

主論文

27-Hydroxycholesterol regulates human SLC22A12 gene expression through estrogen receptor action

27 ヒドロキシコレステロールはエストロゲン受容体を介してヒト SLC22A12 の発現を制御する

Masaya Matsubayashi, Yoshihiko M Sakaguchi, Yoshiki Sahara, Hitoki Nanaura, Sotaro Kikuchi, Arvand Asghari, Linh Bui, Shinko Kobashigawa, Mari Nakanishi, Riko Nagata, Takeshi K Matsui, Genro Kashino, Masatoshi Hasegawa, Shin Takasawa, Masahiro Eriguchi, Kazuhiko Tsuruya, Shushi Nagamori, Kazuma Sugie, Takahiko Nakagawa, Minoru Takasato, Michihisa Umetani, Eiichiro Mori

FASEB Journal 2021 Jan;35(1):e21262.

論文審査の要旨

高尿酸血症は、近年メタボリック症候群のリスク因子として再評価されている。血中尿酸値の増加の一因として、尿酸再吸収を行う尿酸トランスポーターURAT1 の発現亢進が注目されている。本研究では、動脈硬化症例で増加している 27-hydroxycholesterol (27HC)が有するエストロゲン様活性が、エストロゲン受容体を活性化し URAT1 遺伝子プロモーターのエストロゲン応答配列を介して URAT1 の発現を促進していることを明らかにしている。

公聴会では、27HC の血中濃度や高尿酸血症における尿酸排泄因子の重要性に関する質問に対し、個人差があるものの血中濃度が数 μM に局所濃度は数 mM に達すること、および、高尿酸血症の90%に尿酸排泄低下が関与することなど、適正な回答がなされた。

本研究では、27HC のもつ血中尿酸上昇作用機序を明らかにしており、高尿酸血症とメタボリック症候群との分子生物学的関連を示し、新たな治療標的の可能性を示唆した重要な研究である。

参 考 論 文

1. Proteolytic cleavage of Podocin by Matriptase exacerbates podocyte injury.
Ozawa S, Matsubayashi M, Nanaura H, Yanagita M, Mori K, Asanuma K, Kajiwara N, Hayashi K, Ohashi H, Kasahara M, Yokoi H, Kataoka H, Mori E, Nakagawa T.
J Biol Chem. 2020 Nov 20;295(47):16002-16012.
2. RT-qPCR analyses on the osteogenic differentiation from human iPS cells: an investigation of reference genes.
Okamura K, Inagaki Y, Matsui TK, Matsubayashi M, Komeda T, Ogawa M, Mori E, Tanaka Y.
Sci Rep. 2020 Jul 16;10(1):11748.
3. Inhibition of the ATR kinase enhances 5-FU sensitivity independently of nonhomologous end-joining and homologous recombination repair pathways.
Ito SS, Nakagawa Y, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Kobashigawa S, Matsui TK, Nanaura H, Nakanishi M, Kitayoshi F, Kikuchi S, Kajihara A, Tamaki S, Sugie K, Kashino G, Takahashi A, Hasegawa M, Mori E, Kirita T.
J Biol Chem. 2020 Sep 11;295(37):12946-12961.
4. Brainstem Organoids From Human Pluripotent Stem Cells.
Eura N, Matsui TK, Luginbühl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriya T, Zheng C, Kouno T, Lan YJ, Kongpracha P, Wiriyasermkul P, Sakaguchi YM, Nagata R, Komeda T, Morikawa N, Kitayoshi

F, Jong M, Kobashigawa S, Nakanishi M, Hasegawa M, Saito Y, Shiromizu T, Nishimura Y, Kasai T, Takeda M, Kobayashi H, Inagaki Y, Tanaka Y, Makinodan M, Kishimoto T, Kuniyasu H, Nagamori S, Muotri AR, Shin JW, Sugie K, Mori E.

Front Neurosci. 2020 Jun 26;14:538.

5. Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells.

Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, Sugie K, Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E.

Neurosci Lett. 2018 Mar 23;670:75-82.

6. BRCA2 protects mammalian cells from heat shock.

Nakagawa Y, Kajihara A, Takahashi A, Murata AS, Matsubayashi M, Ito SS, Ota I, Nakagawa T, Hasegawa M, Kirita T, Ohnishi T, Mori E.

Int J Hyperthermia. 2018 Sep;34(6):795-801.

7. Contribution of calumin to embryogenesis through participation in the endoplasmic reticulum-associated degradation activity.

Yamamoto S, Yamazaki T, Komazaki S, Yamashita T, Osaki M, Matsubayashi M, Kidoya H, Takakura N, Yamazaki D, Kakizawa S.

Dev Biol. 2014 Sep 1;393(1):33-43.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに相分離生物学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和3年3月9日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員

口腔・顎顔面機能制御医学

教授 桐田 忠昭

学位審査委員(指導教員)

相分離生物学

准教授 森 英一朗