

論文審査の結果の要旨

ビタミン A やその前駆体であるβカロテンは、ヒトの体内で様々な生理作用を有する必須栄養素である。しかし、ヒトにおけるこれらの吸収・代謝過程に関わる酵素やタンパクの発現調節の機序については、十分に明確にされていない。本論文は、ヒト小腸吸収細胞のモデルとして Caco-2BBe 細胞株を用い、細胞性レチノール結合タンパク質タイプ II (CRBP II) や、βカロテン中央開裂酵素 (BCMO1) 遺伝子発現が、どのような転写因子によって調節されているかを検討した。

ヒト小腸吸収細胞のモデルとして Caco-2BBe 細胞と Caco-2 細胞を用いて、ビタミン A およびβカロテン代謝関連遺伝子の発現性を確認したところ、BCMO1 遺伝子発現量や幾つかのビタミン A 代謝関連遺伝子の発現量が Caco-2 細胞よりも Caco-2BBe 細胞で有意に高いことから、Caco-2 BBe 細胞はヒト小腸吸収細胞のビタミン A とβカロテンの吸収・代謝の研究に適したモデルであることを明らかにした。次に、Caco-2 BBe 細胞核内の核内受容体 hepatocyte nuclear factor (HNF)-4αが、ヒト CRBP II 遺伝子プロモーター領域に内在する核内受容体応答配列 DR-1 配列に結合し、HNF-4α発現とその活性変動が、ヒト CRBP II 遺伝子発現の重要な調節因子となることを明らかにした。一方、ヒト BCMO1 遺伝子プロモーター領域の TATA ボックス近傍の同じ配列に、HNF-1α及び HNF-4αが競合的に結合することを見出した。この HNF-1αと HNF-4αの競合的な作用により、ヒト BCMO1 発現量を相反的に調節することを明らかにし、ラットやマウスの BCMO1 遺伝子とは異なる発現調節である可能性を示した。さらに、甲状腺ホルモン T3 の作用が分化成熟過程のヒト小腸吸収細胞において、BCMO1 およびレシチン：レチノールアシル転移酵素 (LRAT) の遺伝子発現の調節因子として作用することが示された。

以上、本論文は、ヒトの小腸におけるビタミン A やβカロテンの吸収・代謝に必要な遺伝子発現において、HNF-4αなど転写調節因子が重要な役割を担っていることを分子レベルで初めて解明したものである。これらの研究成果は、ヒトのビタミン A とβカロテンの生体内利用効率や生体全体のビタミン A 栄養状態の調節について、新たな基礎的知見が提示できるものと考えられる。従って、本研究は博士の学位(栄養学)の授与に値するものと考えられる。