

## P-2 Nuclear Corepressor 1 ; NCoR1 plays important role in the regulation of insulin gene transcription in mouse Min6 pancreatic beta cells

Department of Biochemistry, Dokkyo Medical University

Hiroaki Shimizu, Yasuhiro Horibata, Izuki Amano, Megan J Ritter, Masahide Ohyama, Mariko Domae, Hiroyuki Sugimoto, Anthony Neil Hollenberg

**Background** : Nuclear Corepressor 1 (NCoR1) is a transcriptional corepressor which has been recognized as an important player in the regulation of hepatic lipogenesis and hematopoiesis in mouse embryo. NCoR1 is also widely expressed in mouse insulin sensitive organs, for instance adipocyte, skeletal muscle, and hepatocytes. Mouse genetic deletion strategies of either NCoR1 or SMRT (NCoR2 ; an ortholog corepressor of NCoR1) demonstrated that each corepressor effects the insulin sensitivity in the tissues. However, the role of each corepressor in pancreatic beta cell is not still elucidated.

**Methods** : To clarify this, we took the gene-targeting strategy for NCoR1 using CRISPR Cas-9 and made the pancreatic beta Min6 clone which lacks NCoR1 protein (Min6-NCoR1KO ; NKO cells). For this study, wild type Min6 cells (WT) and NKO cells were cultured in the Dulbecco's DMEM medium with 10% fetal bovine serum for 4-5 days, and the expression analyses compared between two cell types were performed.

**Results** : Both comprehensive proteomics and following expression analyses compared between WT and NKO cells demonstrated that NKO cells have significantly lower expression level of insulin (INS-1 and INS-2), accompanied with high expression of histone deacetylase 6 (HDAC6). For further analyses, we also made the Min6 clone which lacks SMRT (Min6-SMRTKO ; SKO cells). Interestingly, SKO cell had higher insulin and lower HDAC6 levels, accompanied with significant up-regulation of NCoR1.

**Conclusion** : Taken together, these data indicate that NCoR1 has dominant effects in the regulation of both histone deacetylation and insulin gene transcription in Min6 cells. Further investigations for the function of NCoR1 in the insulin gene transcription observed in Min6 cells will be needed.

## P-3 自己免疫性甲状腺疾患および1型糖尿病における定量的SIGLEC1測定の臨床的意義

獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科

蒲生真美, 太田香保, 浅井久美子, 滝井寛隆, 原 かほり, 久保未央, 山内元貴, 原 健二, 土屋天文, 竹林晃三, 橋本貢士

シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン1 (SIGLEC1) は, 単球やマクロファージに発現する膜一回貫通型蛋白であり, 細胞接着分子としてバセドウ病 (GD) の悪化および再発, ならびに1型糖尿病 (T1DM) の発症に関与することが報告されている。

我々は, GD および橋本病 (HD) を含む自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) と, T1DM の両方もしくは一方を発症した患者における白血球中の SIGLEC1 mRNA の発現を評価し, その臨床的意義を検討した。獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科にて, AITD, T1DM の両方もしくはいずれか一方と診断された219人の患者の白血球中の SIGLEC1 mRNA 値を定量し, 被験患者を AITD のみ, T1DM のみ, および AITD と T1DM の両方を含む多腺性自己免疫症候群タイプ3 (APS3) の3群に分類し群間で各種パラメータを比較検討した。

その結果, AITD 群と比較して APS3 群では有意に SIGLEC1 mRNA 値が上昇していたが(中央値 269.6 対 110.1 コピー,  $p=0.003$ ), APS3 群と T1DM 群の間には有意差は観察されなかったため, SIGLEC1 mRNA が AITD から APS3 を発症する予測因子となる可能性が示唆された。

さらに AITD 群の中で, 甲状腺自己抗体陽性の患者は同抗体陰性の患者に比べて有意に高い SIGLEC1 mRNA 値を示し (130.1 対 74.4 コピー,  $p=0.034$ ), GD と HD を同時に有する患者がより強い自己免疫性を持つことを反映している可能性が示唆された。