

34. オキシステロール産生酵素 (CYP46-1) の転写調節機構の解析

獨協医科大学

¹⁾ 内科学 (内分泌代謝), ²⁾ 生化学
篠原安武¹⁾, 安戸博美²⁾, 堀端康博²⁾, 城島輝雄¹⁾,
薄井 勲¹⁾, 麻生好正¹⁾, 杉本博之²⁾

【目的】細胞はコレステロールを水酸化しオキシステロールを産生する酵素を有する。

細胞内オキシステロールの産生や濃度はどのように制御されるかは不明である。

近年, オキシステロールの産生亢進と炎症反応, インスリン抵抗性の増悪との関連が示唆されてきた。我々は, FBS 中に存在する Cyp46a1 の転写抑制因子の同定を試み, アルツハイマー病や糖尿病治療への新たな作用点の可能性も模索する。

【方法】FBS 抑制因子を同定するために, FBS を分子量ごとに分離したり, Bligh & Dyer 法を用いて脂質相と水相に分離したいくつかの画分と細胞をインキュベートした。水相は Cyp46a1 の mRNA レベルを有意に抑制した。この水相を HPLC で分画した。

抑制された画分を nanoLC と TripleTOF MS/MS で分析した。

【結果・考察】抑制因子の一つとして IGF-II が認められた。

そこで, IGF-II, IGF-I, インスリンに添加したところ, CYP46a1 の転写は抑制され, 細胞内オキシステロール量も低下した。CYP46a1 を高発現させた NIH3T3 細胞に d- コレステロール (重水ラベル) を添加すると, 24S-HC とともに 25-HC や 27-HC も産生された。以上から NIH3T3 細胞のオキシステロール産生酵素は CYP46a1 であり, IGF-II 刺激で細胞内オキシステロール量が低下しシグナル伝達が起きると推測している。

【結論】本研究では, NIH3T3 細胞において, IGFs とインスリンは Cyp46a1 の mRNA 量を低下させ, 細胞内のオキシステロール量を低下させることが示唆された。細胞内オキシステロール量の低下は, Hmgcr の mRNA 量を増加させたことが示唆された。

今後は, IGF-II による細胞内オキシステロール濃度制御のための細胞内シグナル伝達プロセスを研究していく予定である。HEPA1 細胞, N2A 細胞でのオキシステロール産生機構を解析し, インスリン抵抗性や AD などの疾患との関わりを解明したい。

35. プラダー・ウィリー症候群における糖尿病の現状について

獨協医科大学 埼玉医療センター 小児科

大戸佑二, 村上信行, 佐々木侑, 鈴木大樹, 長田紀大, 島崎聡一, 蓑和芳隆, 深谷悠太, 尾野花純, 森田 翼, 永井 爽, 田中慎一郎, 小野裕子, 板橋 尚, 神津 享, 元木京子, 白石昌久, 中尾朋平, 新田晃久, 松原知代

【背景】2011年に我々は日本人 Prader Willi 症候群 (PWS) の糖尿病 (DM) 発症頻度が 26% と高く, 発症年齢が 15 歳 (中央値) と低いことなどを報告した。近年 PWS では診断技術の向上, 成長ホルモン (GH) 治療により非肥満例も増えている。しかし, 日本における最近の PWS の DM 発症に関する報告はない。また, PWS の精神症状に対する報告は多数あるが, DM と行動異常を評価した報告は一つもない。

【目的】PWS の DM の発症頻度や発症年齢, BMI, 合併症を評価し, GH 治療が DM に与える影響について検討する。また行動異常に関する評価と DM の関連を検討する。

【方法】対象は 2018 年 1 月-2019 年 12 月に当院で血液検査を行った 10 歳以上の PWS 114 例。PWS の DM の現状 (発症頻度, 年齢, 発症時の BMI, 男女比, 遺伝子型) について後方視的に検討した。行動異常評価には, IQ (知能指数), FRPQ (食事関連問題質問紙), SSP (感覚プロファイリング), ABC-J (異常行動チェックリスト) を用いて評価した。年齢や BMI, HbA1c は中央値 (四分位範囲) で表記した。

【結果】DM は 33 例 (28.9%) に発症し, 発症年齢および発症時 BMI は 18.0 (14.6-21.4), 33.7 (30.0-37.4) だった。男女比は男:女が 26:7, 欠失型:UPD が 29:4 で男性および欠失型に DM 合併が多かった ($p=0.019$, $p=0.034$)。また DM 群で高脂血症や高血圧の合併も多く, 評価時の BMI も高かった。BMI と HbA1c, 年齢と HbA1c に正の相関を認めた。GH 治療群 (85 例) の DM 発症例は 13 例 (15.3%) で, GH 非治療群 (29 例) に比し優位に低かった (20 例, 69.0%)。DM 群の GH 治療歴は 33.3% で, 非 DM 群 91.4% に比し優位に低かった ($p<0.001$)。PWS では IQ や SSP, ABC-J では DM, 非 DM で差はないが, FRPQ でのみ有意差を認めた。IQ, SSP, ABC-J は BMI や HbA1c と相関しないが, FRPQ のみ正の相関を示した。

【考察】PWS に DM は高率に発症し, その発症年齢は早い。また, HbA1c は BMI や年齢と正の相関を示した。運動療法や食事療法を含め今後, データの集積や治療ガイドライン作成が急がれる。