

第21回群馬遺伝子診療研究会

日 時：平成 24 年 2 月 22 日 (火) 18:15~
 会 場：群馬大学医学部刀城会館
 当番世話人：北村 忠弘 (群馬大・生調研・代謝シグナル解析)
 代表世話人：森 昌朋 (群馬大院・医・病態制御内科学)

〈特別講演〉

転写と代謝のクロストーク機能

深水 昭吉

(筑波大学生命領域学際研究センター)

遺伝子発現は、DNA にコードされたゲノム情報、DNA のメチル化、ヒストンのリン酸化・アセチル化・メチル化などクロマチン修飾で調節されるエピゲノム情報、そして転写因子作用など、これらが形成する転写環境によって制御される。このような転写環境は、シグナル伝達経路や核内複合体と連動して、細胞種特有のアイデンティティーの確立や増殖・分化などの多様な細胞機能に深く関係している。一方、細胞のエネルギー代謝は、その増殖状態や分化段階によりダイナミックに制御され、恒常性維持や新しい定常状態への移行を実現している。その際、解糖系、TCA サイクルやメチオニン回路などの代謝産物 (ATP, SAM [S-adenosyl-L-methionine], acetyl-CoA, NAD⁺, FAD, α -ketoglutarate 等) の一部は、修飾基転移酵素による書き込み (Writing), アダプター分子による修飾基の読取り (Reading) や脱修飾酵素による消去 (Erasing) 等による転写環境の形成にも利用されている。

本研究会では、糖や脂質の代謝と深く関連するフォークヘッド転写因子 FOXO1/DAF-16 の増殖シグナルによる翻訳後修飾の多様性について紹介し、転写と代謝のクロストーク機能の重要性についてご紹介したい。

〈一般演題〉

1. 視床下部特異的 ATF 3 ノックアウトマウス

李 容守

(群馬大・生調研・代謝シグナル解析)

ATF3 は ATF/CREB ファミリーに属する転写因子で adaptive response gene である。我々は ATF3 が視床下部ニューロンで発現しており、低濃度グルコースで発現量が増加することを確認した。Pdx1-cre マウスと ATF3

flox マウスを交配し、視床下部で ATF3 が欠損するマウス (KO) を作成した。KO の摂食量は低下し、酸素消費量は増加する結果、KO の体重は有意に低下していた。KO の視床下部では摂食促進神経ペプチドである Agrp の発現量が減少しており、ルシフェラーゼアッセイ、クロマチン免疫沈降の結果、ATF3 が Agrp プロモーター活性を調節することが明らかとなった。一方、共沈実験で ATF3 が FoxO1 と結合することを確認した。視床下部 ATF3 は栄養状態を感知して発現が誘導され、FoxO1 を介して Agrp の発現を制御することで、摂食とエネルギー消費を調節していると考えられた。

膵臓特異的 FoxO1 トランスジェニックマウスは糖尿病と多発性膵嚢胞を発症する。

2. 本邦アルドステロン産生腺腫における KCNJ5 遺伝子変異の特徴と発現

田口 亮,¹ 山田 正信,¹ 中島 康代¹
 登丸 琢也,¹ 小澤 厚志,¹ 洪澤 信行¹
 橋本 貢士,¹ 佐藤 哲郎,¹ 六反田奈和²
 高他 大輔,² 鯉淵 幸生,² 堀口 淳²
 小山 徹也,³ 竹吉 泉,² 森 昌朋¹

(1 群馬大院・医・病態制御内科学

2 同 臓器病態外科学

3 同 病理診断学)

【はじめに】本邦では原発性アルドステロン症の約 80% がアルドステロン産生腺腫 (APA) とされる。近年 APA の原因としてカリウムチャンネル KCNJ5 遺伝子体細胞変異が米国において約 30% 認められると報告された。そこで本研究では本邦の APA における KCNJ5 遺伝子変異の頻度や変異例の特徴を検討し、さらにその発現について解析した。【方法】群馬大学医学部附属病院にて 2007 年から 2011 年まで APA で手術を行った 23 症例の腫瘍から total RNA を抽出後、cDNA に逆転写し、ダイレクトシーケンス法にて KCNJ5 遺伝子変異の有無を検索した。変異の有無と様々な臨床データを比較検討した。また、APA 症例における KCNJ5