慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Expression and regulation of nuclear receptor coactivators in glucocorticoid action.
Sub Title	グルココルチコイド作用における核内受容体コアクチベーターの発現と調節
Author	栗原, 勲(Kurihara, Isao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.6-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0006

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Expression and regulation of nuclear receptor coactivators in glucocorticoid action.

（グルココルチコイド作用における核内受容体コアクチベーターの発現と調節）

栗　原　　勲

内容の要旨

【目的】転写共役因子はDNAに結合せずに核内受容体などの転写因子と相互作用して転写調節する因子であり、受容体作用を増強するコアクチベーターと、減弱するコリプレッサーが知られている。Steroid Receptor Coactivator-1（SRC-1）は、グルココルチコイド受容体（GR）を含む多くのステロイドホルモン受容体とホルモン依存性に相互作用して、その作用を増強する代表的なコアクチベーターである。細胞内での発現量が限られていること、ホルモンによる受容体作用を数十倍までに増強しうることから、SRC-1の細胞内での発現量の変化はホルモン作用に極めて大きな影響を与える。そこで、本研究ではグルココルチコイドによるSRC-1自身の発現調節に及ぼす影響につき検討した。

【方法】*in vivo*のモデルではSprague-Dawley（SD）ラットを用い、*in vitro*のモデルでは２種類の細胞、ラットメサンギウム初代培養細胞（RMC細胞）及びマウス近位尿細管由来細胞株（MCT細胞）を用いた。SDラットでは、心・胃・腎・肝・脳の５臓器を検討した。グルココルチコイドとしてはデキサメサゾン（DEX）を用い、日単位（長時間）および時間単位（短時間）の時間経過でDEX投与後のSRC-1の発現量を、mRNAおよび蛋白レベルで検討した。mRNAレベルはNorthern blot法またはRT-PCR法で検討し、蛋白レベルはWestern blot法で検討した。

【結果と考察】*in vivo*のモデルにおいて、いずれの臓器においてもDEX投与によりSRC-1 mRNAの発現低下が観察され、３日目では投与前の40－60％まで発現の低下を認めた。短時間の経過では、SRC-1 mRNAレベルは、DEX投与４～８時間後にかけて、蛋白レベルは８～12時間後にかけて発現低下を認めた。次に*in vitro*のモデルでは、RMC細胞およびMCT細胞いずれにおいても、SRC-1 mRNAレベルは２～４時間にかけて、蛋白レベルでは６～８時間にかけて、一過性の発現低下を認めた。GRアンタゴニストによりSRC-1の発現低下が消失したことから、本現象はGRを介するSRC-1遺伝子転写レベルでの発現低下と考えられた。*in vivo*および*in vitro*いずれにおいても、検討したその他のコアクチベーターは有意な発現量の変化を認めなかった。本結果の意義については、DEX投与によりGR作用を増強するコアクチベーターSRC-1の発現が低下して、GR作用が緩和されると考えられることから、グルココルチコイドの作用過剰に対する生体防御機構の一つであると考えられた。標的組織におけるSRC-1発現レベルが、ホルモンにより調節されることは、グルココルチコイド作用調節における新しいメカニズムの一つと考えられた。

論文審査の要旨

転写共役因子の１つであるSteroid Receptor Coactivator-1（SRC-1）は、糖質コルチコイド受容体（GR）を含むステロイド受容体とリガンド依存性に相互作用して、ホルモン作用を増強する。このSRC-1の発現調節機構とその臨床的意義は未だ明らかでない。本研究では、糖質コルチコイドのSRC-1の発現調節への影響を主としてラットを用い、in vivoおよびin vitroの両面から検討した。

In vivoでの研究では、糖質コルチコイドとしてデキサメサゾン（DEX）を投与し、心、胃、腎、肝、脳の５臓器におけるSRC-1の発現量をmRNAレベルと蛋白レベルとで検討した。各臓器でDEX投与によりSRC-1mRNAの発現低下が見られ、３日目には投与前値の40～60％まで低下し、８日目に前値に復した。次に投与12時間までの短時間の観察では、SRC-1mRNAレベルは４時間後から低下し、８時間後に最低値となり、12時間後に元のレベルに復したが、蛋白レベルは８時間後に最低値となり、12時間後もなお低値であった。

In vitroでの研究は、ラットメサンギウム初代培養細胞とマウス近位尿細管由来細胞株とを用いてDEXのSRC-1の発現への影響を検討した。両細胞で、SRC-1mRNAレベルは２～４時間後、蛋白レベルでは６～８時間後に一過性の発現低下を認めた。この発現低下は、GR拮抗薬で消失したことから、GRを介したSRC-1の遺伝子転写レベルでの発現低下とされた。

このような研究に対して、まずSRC-1の発現調節の検討で、心、胃、腎、肝、脳の５臓器を選んだ理由、さらにSRC-1の発現に各臓器で大差ないとされたが、注意深くみると各臓器で差があるように見えるとの指摘があった。著者は臓器の選択に関して特別の理由はなく、得られやすい代表的臓器として、これらの５臓器を選択したとされた。各臓器におけるSRC-1の発現には大差がなく、SRC-1のような転写共役因子はDNA上に直接結合しないので、大差がなかったのは妥当とされた。

次にIn vitroの研究では、メサンギウム細胞と尿細管細胞とを用いた理由が問題とされたが、この点に関しても特別な理由はなく、腎臓の代表的な細胞であり、糖質コルチコイド作用が注目される細胞であるからとされた。このほかDEX投与実験で、SRC-1の発現低下状態がmRNAレベルと蛋白レベルで異なる点が注目された。mRNAレベルに比し蛋白レベルでは抑制されている時間が長く、その原因が蛋白代謝の障害によるのか、詳細を解明する必要があるとされた。またこのようなSRC-1の発現の変化が、臨床所見とどう関係してくるのか、将来の検討課題とされた。

以上のように、本研究には今後の検討課題がいくつか残されたが、代表的な核内受容体の転写共役因子であるSRC-1の発現調節機構を解明した点で、この領域で価値ある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
　　医化学　末松　　誠　　泌尿器科学　村井　　勝
　　内科学　池田　康夫

学力確認担当者：
　　審査委員長：末松　誠

試問日：平成15年12月３日