HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | ステロイドホルモンによる生理的状態および肥満病態における代謝制御機構の解明［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 柴山, 惟 |
| Description | 配架番号：2696 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第14954号 |
| Issue Date | 2022-03-24 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/85817 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | SHIBAYAMA_Yui_abstract.pdf, 論文内容の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　柴山　惟

学 位 論 文 題 名

ステロイドホルモンによる生理的状態および肥満病態における代謝制御機構の解明

(Novel insights into steroid hormone induced nuclear receptor transcriptional activity in physiology and in obesity)

## 第一章：肝臓における Class 3 PI3K によるグルココルチコイド受容体の安定性と転写活性制御機構

【背景と目的】グルココルチコイド(glucocorticoid: GC)はストレスに応答する視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA)系によって制御されている。肝臓は GC の代謝作用の中心となる臓器の一つである。GC により細胞内のグルココルチコイド受容体(glucocorticoid receptor: GR)が過剰に活性化されると、脂質合成や糖新生が促進されるなど生体への悪影響となる代謝作用が生じる可能性がある。Class 3 Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)はリン脂質である phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3P)を合成することで、エンドサイトーシス輸送、オートファジー、リソソーム活性などの細胞内プロセスに重要な役割を果たしている。本研究では未だ明らかになっていない Class 3 PI3K とグルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor: GR)との相互の代謝調整機構を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】肝臓特異的 Class 3 PI3K ノックアウトマウスである Vps15-LKO マウス雄性 6 週齢の肝臓における GR タンパク発現、GRα 転写活性、GR の転写後修飾を評価した。Vps15-LKO マウス雄性 6 週齢において 24 時間絶食とデキサメタゾン投与を行い GR タンパク発現、GR リン酸化、GR 標的遺伝子発現を評価した。GR 発現の調整機構について検討するため、Vps15-LKO マウスにおける GR の活性化リガンド値および GR のポリユビキチン化を評価した。

【結果】Vps15-LKO マウスの肝臓では、GR タンパク発現、核内 GR Ser211 リン酸化、GRα 転写活性のすべてが抑制されていた。Vps15-LKO マウスの肝臓では、24 時間絶食とデキサメタゾン投与により、GR 標的遺伝子の一部が回復したが、これらの発現は対照マウスで観察されたレベルまでは回復しなかった。また Vps15-LKO マウスでは対照マウスと異なり、デキサメタゾン投与により GR Ser211 リン酸化は回復しなかった。Vps15-LKO マウスでは対照マウスに比べて活性型 GR リガンドであるコルチコステロン値が肝臓内で低下していた。Vps15-LKO マウスの肝臓において核内 Akt シグナルの増加と E3 リガーゼ Mdm2 の活性化および、GR のポリユビキチン化を認めた。

【考察】Class 3 PI3K は、GR タンパク発現、GRα および GRα の標的遺伝子の転写、GR の転写後修飾、GR の活性化リガンドレベルの制御を介して GR シグナルを制御していた。

Vps15-LKO マウスの肝臓において GR に対するプロテオソームのターンオーバーが増加することで、GR 発現を調整している可能性が示唆された。

【結論】Vps15-LKO マウスの肝臓では、GR のリガンド利用低下と Akt シグナルの増加が、GR タンパクのポリユビキチン化の促進と並行して起こっていた。これらの結果は、Class 3 PI3K が GC による GR 転写活性の制御を行っていることを示しており、Class 3 PI3K が GR を介しても生理的な摂食-絶食サイクルにおける代謝適応に貢献している可能性が示された。

## 第二章：原発性アルドステロン症患者における内臓脂肪量と血漿アルドステロン濃度の関連の検討

【背景と目的】肥満と高血圧の関連は以前より知られていたが、内臓脂肪量とアルドステロンの関連が明らかになってきた。本研究ではアルドステロンが過剰分泌される病態である原発性アルドステロン症（primary aldosteronism: PA）の患者において内臓脂肪量と血漿アルドステロン濃度との関連について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】本研究は、2007 年 4 月から 2017 年 4 月までに市立札幌病院で PA と診断された 131 名の患者を対象とした後方視的観察研究である。PA と診断した後に副腎静脈サンプリング (adrenal venous sampling: AVS)を行い、片側副腎摘出術が必要であると判断した患者に対しては片側副腎摘出術を施行し病理診断の後にアルドステロン産生腺腫 (aldosterone producing adenoma: APA)あるいは特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA)と診断した。上記患者において血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration: PAC)と computed tomography (CT)画像で求めた内臓脂肪率 (visceral fat percentage: VF％)、内臓脂肪面積 (visceral fat area: VFA)、皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area: SCFA)との相関を解析した。

【結果】IHA 患者では、PAC と VF% (r=0.377, $p$<0.001)および VFA (r=0.443, $p$<0.001)に正の相関が見られた。一方で PAC と SCFA に相関は認められなかった (r=0.151, $p$=0.170)。APA 患者で PAC と VF%、VFA とに相関は見られなかった。

【考察】IHA 患者のみで内臓脂肪組織とアルドステロン生成の関係が明らかになった。IHA は両側副腎過形成からのアルドステロン自律分泌がアルドステロン高値の病態と考えられているが、両側副腎からのアルドステロン合成を特徴とするために手術による治療が適応とならないためその病態は現在まで明らかになっていない。本研究の結果からは、IHA においては内臓脂肪がアルドステロン過剰分泌の病態形成に重要な役割を持っていることが示された。

【結論】IHA 患者のみで内臓脂肪組織とアルドステロン生成の関係が明らかになった。APA と IHA のアルドステロン過剰分泌の病態形成メカニズムが異なることが示されたとともに、IHA 患者においては食事療法により内臓脂肪量を減少させることで PAC を低下させ生命予後を改善できる可能性が示された。この結果は PA 診療において重要なインパクトがあると考えられた。