

Title	Negative feedback loop of cholesterol regulation is impaired in the livers of patients with Alagille syndrome
Author(s)	宮原, 由起
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61570
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	宮原 由起
論文題名 Title	Negative feedback loop of cholesterol regulation is impaired in the livers of patients with Alagille syndrome (アラジール症候群では肝臓におけるコレステロール代謝制御が障害されている)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 アラジール症候群 (AGS) は、 <i>JAG1</i> 遺伝子または <i>NOTCH2</i> 遺伝子を責任遺伝子とし、毛細胆管の減少による胆汁うっ滞の他、特異顔貌、椎体異常、心血管系の異常、眼科的異常を複数伴う稀な先天異常症候群である。AGSの特徴的な症状として著しい高コレステロール血症があるが、この病態についてこれまで十分に解明されていない。そこで本症候群における高コレステロール血症をきたす分子学的機序についてAGS患者肝検体を用いて検討を行った。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 胆汁うっ滞がコレステロール値に寄与しているのかを検討するために、23名のAGS患者の血清コレステロール値と血清胆汁酸値を後方視的に集積した。血清コレステロール値は血清胆汁酸値と有意に正の相関を示し、胆汁うっ滞が高コレステロール血症に関与していることが確認された。 次に肝移植を受けた5名のAGS患者の肝組織を用いて、肝組織中の胆汁酸とコレステロールの含有量を測定したところ、健常児肝と比較し肝内のコレステロールおよび胆汁酸の含有量は有意に増加していた。肝内コレステロール量を一定に保つためのホメオスタシスのdysregulationが起きていることが示唆されたため、肝細胞におけるコレステロール制御に関わる分子について検討した。LDLR、SR-B I、HMGCR、CYP7A1、ABCA1、ABCG1、ABCG5、ABCG8、LXR α などについて、定量的リアルタイムPCR解析を行った。成熟型SREBP2についてウエスタンブロット法にて蛋白定量を行った。コレステロール合成における律速酵素であるHMGCR、およびコレステロールを血液から細胞内へ取り込むトランスポーターLDLRとSRB Iの発現レベルは増加し、コレステロールから胆汁酸への異化に必要な酵素であるCYP7A1の発現レベルは有意に低下していた。肝細胞から胆汁中へコレステロールを排出するトランスポーターABCG5およびABCG8、血液中へ排出するトランスポーターABCG1の発現は増加していた。 これらの制御にかかわる核内レセプターの発現を検討したところ、胆汁酸をリガンドとするFXRはコントロールと比較し発現レベルに差は認めなかったが、その下流にありCYP7A1を負に制御するSHPの発現は増加していた。肝細胞内の酸化コレステロールをリガンドとしABCGsを正に制御するLXR α の発現も増加していた。 これらはいずれも肝細胞内での胆汁酸や酸化コレステロールが増加したために起きた生理的反応と考えられたため、次にHMGCR、LDLRの発現を制御するSREBP2について検討を行った。 SREBP2はコレステロールを一定に保つための主要な因子である。ER膜上のコレステロールが減少すると、それを感知したSCAPが構造変化をおこし、SREBP2をER膜上にとどめているINSIGと離れ、SCAPがアンカー蛋白としてSREBP2をゴルジ体へ運び、SREBP2はそこで切断を受け成熟型蛋白となって標的遺伝子であるHMGCRやLDLRを発現させ、細胞内コレステロール量を一定に保つように働く。AGSの肝内コレステロール含有量はコントロール肝と比較して増加していたが、SREBP2、SCAPのmRNA量は、AGSとコントロール間で発現レベルに差を認めず、成熟型SREBP2の発現レベルも差は認めなかった。	
〔総括(Conclusion)〕 AGSの肝内コレステロール含有量は健常児肝と比較して増加していた。これはLDLR、SR-B I、HMGCRの発現増加、CYP7A1の発現低下によることが示唆された。AGS肝ではコレステロール含有量が増加しているにもかかわらず成熟型SREBP2は抑制されておらず、このことがコレステロール制御のdysregulationの一因と考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 宮原 由起	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 大園 東一
	副 査 大阪大学教授 奥山 宏臣
	副 査 大阪大学教授 下村 河一郎
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>アラジール症候群 (AGS) における高コレステロール血症をきたす分子学的機序について、AGS患者肝検体を用いて検討を行った。AGSでは肝組織内のコレステロール含有量も正常肝と比較して増加していた。肝細胞内でコレステロール合成における律速酵素HMGCR、リポ蛋白受容体LDLRとSRB1の遺伝子発現の増加、およびコレステロールから胆汁酸への異化に必要な酵素CYP7A1の遺伝子発現の著しい抑制が細胞内コレステロールを増加させていることを示した。また、転写因子SREBP2は、細胞内コレステロールが減少すると、プロセッシングを介して成熟型が遊離、核へと輸送され、標的遺伝子の転写を促進することでコレステロールを増加させ、逆に細胞内コレステロールが増加すると成熟型は抑制される。AGS肝において、成熟型は抑制されておらず、SREBP2によるフィードバック機構が損なわれている可能性を示した。これはAGS肝臓においてコレステロール代謝を検討した初めての報告であり、よって学位に値するものと認める。</p>	