

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	病態制御医学
学籍番号	15D731	氏 名	井端智裕
論文題目	Effects of 2-Methoxyestradiol, a Main Metabolite of Estradiol on Hepatic ABCA1 Expression in HepG2 Cells		
<p>(論文要旨)</p> <p>(背景)</p> <p>2-メトキシエストラジオール (2-ME2) は、エストラジオール (E2) の主な代謝物である。E2 は主要な受容体であるエストロゲン受容体 (ER)、または 2-ME2 の受容体でもある G タンパク質結合エストロゲン受容体 (GPER または Gpr30) の活性化を介して、肝臓での中性脂肪 (TG) 蓄積を減らし、閉経前の女性を非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) から保護します。2-ME2 は、E2 とは異なり、古典的な ER に結合する能力が非常に低く、細胞毒性がない。</p> <p>ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) はコレステロールを細胞質からアポリポタンパク質に輸送する 254 kD の膜タンパク質である。ABCA1 の機能をブロックすると、TG の分泌と肝細胞における脂質の蓄積が大幅に増加し、ABCA1 の発現と脂肪肝疾患との密接な関係が指摘されている。本研究では、2-ME2 による ABCA1 発現調節のメカニズムと脂肪沈着について検討した。</p> <p>(結果)</p> <p>肝臓の ABCA1 発現に対する 2-ME2 の効果を確認するために、HepG2 細胞をさまざまな濃度 (0~10μM) の 2-ME2 で 24 時間処理しました。結果は、肝臓の ABCA1 のタンパク質レベルと mRNA レベルの両方が、2-ME2 の用量の増加とともに増加した。2-ME2 は ABCA1 プロモーター活性を有意に増強し、最も強いプロモーター活性は 1μM の 2-ME2 によって誘導された。2-ME2 は、コレステロール含有量を対照群の 78\pm6% に大幅に減少させた。ただし、PI3K 経路の阻害剤 (LY) は、この減少を阻害した。FoxO1 のリン酸化は、2-ME2 によって 5 分から 15 分まで刺激された。FoxO1 の過剰発現は、ABCA1 プロモーター活性を低下させた。ChIP アッセイの結果に基づいて、FoxO1 が ABCA1 プロモーター領域に直接結合していることを確認し、ChIP リアルタイム PCR は、この結合が 2-ME2 での処理によって大幅に減少したことを示した。FoxO1、p110、または Akt の過剰発現は、FoxO1 結合変異 ABCA1 プロモーター活性に影響を与えることができず、FoxO1 結合が 2-ME2 調節 ABCA1 転写に必要であることを示唆した。</p>			

(考察)

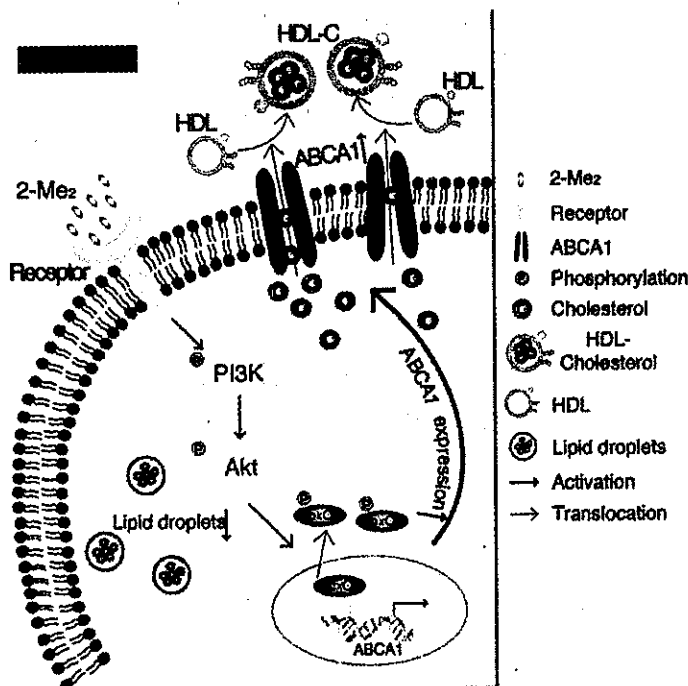
生理学的に、女性の血漿 2-ME2 レベルの範囲は 10~55 pg / mL (0.03~0.18 nM) である。妊娠中、2-ME2 のレベルは 1000 倍に増加する。したがって、細胞をさまざまな濃度の 2-ME2 で処理し、より低い生理学的用量 (0.01µM) から開始して、タンパク質と mRNA の発現、および ABCA1 の転写活性を分析した。我々の結果は、2-ME2 のより低い生理学的濃度 (0.1µM) でさえ ABCA1 の発現と転写を刺激することができ、この代謝物の 1µM が最も強い効果を示したことを示した。

この研究の目的の 1 つは、肝細胞において 2-ME2 によって活性化されるシグナル伝達経路を調査することでした。結果は、Akt のリン酸化が 2-ME2 によって有意に活性化されることを示した。しかし、PI3K/Akt の活性化が ABCA1 の発現に影響を与えると結論付けるためには、将来、PI3K の安定した活性化細胞で実験を行う必要がある。

肝細胞では、FoxO1 の過剰発現はトリグリセリドの蓄積を誘導し、マウス肝臓での FoxO1 発現の排除はメタボリックシンドロームの抑制に寄与する可能性がある。本研究では、2-ME2 は FoxO1 の発現を減少させた。これは、細胞のトリグリセリド含有量と総コレステロール含有量の減少と一致していた。

(まとめ)

2-ME2 は、PI3K / Akt / FoxO1 シグナル伝達経路によって肝臓の ABCA1 発現を刺激し、肝細胞の脂質蓄積を減少させた (図)。この研究により、2-ME2 がどのように肝機能を保護するかを理解するのに役立つ可能性がある。



図：2-ME2 による関する脂質蓄積抑制のメカニズム

掲載誌名	Nutrients			第 14 巻, 第 2 号
(公表予定) 掲載年月	2022 年 1 月	出版社(等)名	MDPI	
Peer Review	有		無	

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。