

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：16201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23970

研究課題名（和文）膵細胞での脂肪毒性に関わるABCA1発現制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of ABCA1 expression involved in lipotoxicity in pancreatic beta cells.

研究代表者

佐藤 誠祐 (Sato, Seisuke)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50843504

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：過去の研究結果からエストラジオールの主な代謝産物である2-Methoxyestradiol (2ME)が脂肪毒性に関与していると考えられたので、まずは肝細胞の培養細胞であるHepG2細胞を用いてABCA1の発現に影響を与えるか調査した。2MEはHepG2細胞のABCA1発現を増加させ、さらにHepG2細胞内の脂肪滴を減少させることを確認した。2MEによるABCA1発現増加はPI3K inhibitorにより抑制され、PI3Kの下流にあるAkt及びp110の発現増加により誘導されるため、PI3/Ak経路が関与していることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国民病である糖尿病は脂肪毒性と密接に関与している。このため糖尿病をコントロールするためには脂肪毒性の特徴を把握することが重要である。細胞内の脂肪量を調節する分子としてABCA1は非常に重要なものであり、ABCA1の発現を増強すると脂肪毒性が解消され糖尿病もよくなる可能性が高い。今回女性ホルモンの代謝物である2MEがABCA1の発現を増強することを発見した。

研究成果の概要（英文）：Since 2-Methoxyestradiol (2ME), a major metabolite of estradiol, is thought to be involved in lipotoxicity, we first investigated whether 2ME affects ABCA1 expression in HepG2 cells, a cultured hepatocyte cell line. We found that 2ME increased ABCA1 expression in HepG2 cells and decreased lipid droplets in HepG2 cells. 2ME-induced ABCA1 expression was suppressed by PI3K inhibitor and induced by increased expression of Akt and p110 downstream of PI3K, indicating the involvement of the PI3/Ak pathway. We also found that the PI3/Ak pathway is involved.

研究分野：ABCA1

キーワード：ABCA1 脂肪毒性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで、細胞内からコレステロールを HDL 粒子へ転送する ATP-binding cassette transporter-1(ABCA1)遺伝子の解析及び、脂肪毒性の糖尿病への影響について報告してきた。

2. 研究の目的

ABCA1 遺伝子の発現調節と細胞における脂肪蓄積のメカニズムを明らかにし、ABCA1 遺伝子を特異的に活性化する新規の化合物を探索することで、糖尿病の病態を改善させることを目指した。

3. 研究の方法

ABCA1 遺伝子発現を培養細胞を用いて、realtime PCR・western blot・promoter assay などで検討した。様々な kinase inhibitor・expression vector・siRNA 法などで遺伝子発現に關与すると考えられる細胞内伝達系や転写因子の解明にあたった。

4. 研究成果

エストラジールの主な代謝産物である 2-Methoxyestradiol(2ME)が肝細胞の培養細胞である HepG2 細胞において ABCA1 の発現を増強させ、さらに HepG2 細胞内の脂肪滴を減少(図 1)させた。2ME による ABCA1 発現増加は PI3K inhibitor により抑制され、PI3K の下流にある Akt 及び p110 の発現増加により誘導されるため、PI3/Ak 経路が関与していること(図 2)が判明した。さらに検討を加えたところ、転写因子 FoxO1 が関与していることが判明した。

図 1. Oil Red O 染色で HepG2 細胞内の脂肪滴を染色した。2ME 処理(図右)により脂肪滴が占める面積が減少していることがわかる。

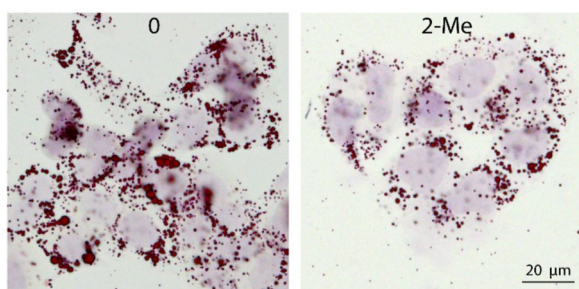
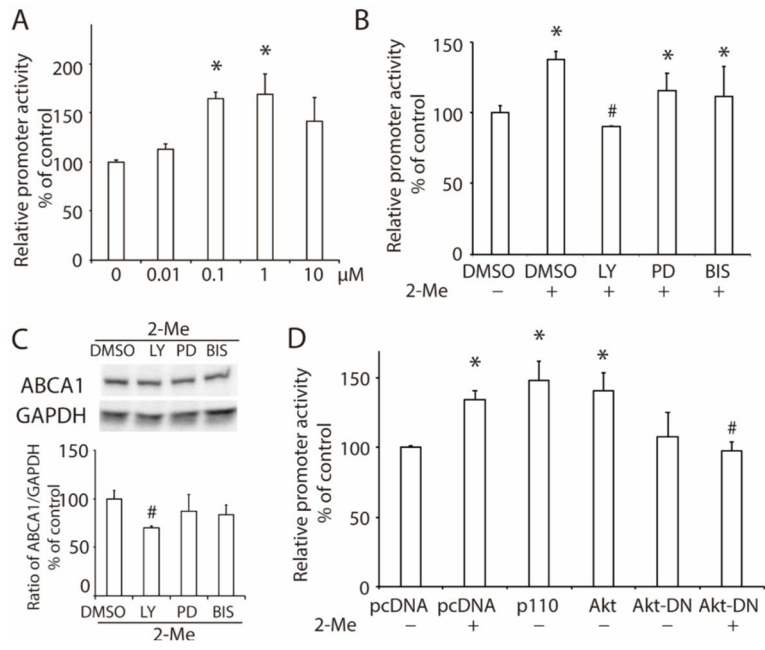


図 2 2ME 濃度依存的に ABCA1 の promoter は活性化された(A)。PI3K inhibitor である LY294002 (LY)により ABCA1 の promoter 活性及びタンパク発現は低下した(B,C)。さらに 2ME による ABCA1 発現は p110 及び Akt の存在により認められた(D)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Jingya Lyu, Hitomi Imachi, Kensaku Fukunaga, Seisuke Sato, Toshihiro Kobayashi, Tao Dong, Takanobu Saheki, Mari Matsumoto, Hisakazu Iwama, Huanxiang Zhang, Koji Murao	4. 巻 34
2. 論文標題 Role of ATP-binding cassette transporter A1 in suppressing lipid accumulation by glucagon-like peptide-1 agonist in hepatocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Metab	6. 最初と最後の頁 16-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molmet.2019.12.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 I. Iibata T, Lyu J, Imachi H, Fukunaga K, Sato S, Kobayashi T, Saheki T, Yoshimura T, Murao K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of 2-Methoxyestradiol, a Main Metabolite of Estradiol on Hepatic ABCA1 Expression in HepG2 Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14020288.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------