

($p < 0.05$) (図1,2)。FMH前処置による神経ヒスタミン枯渇条件下では、LPSによる体温上昇作用はさらに増強されたが($p < 0.05$)、摂食抑制作用には変化がなかった(図1,2)。LPS末梢投与により神経ヒスタミンの代謝回転が亢進した($p < 0.05$)。

神経ヒスタミンには視床下部腹内側核や室傍核などの満腹中枢に存在するヒスタミンH1受容体を介する摂食抑制作用がある1)。また体温調節中枢である視索前野への神経投射を介して体温上昇に抑制的に働いている2)。LPSが摂食抑制作用と発熱作用を示すことから、LPS投与で活性化される神経ヒスタミンがその摂食抑制作用に介在し、発熱作用には拮抗的に作動していることが考えられる。たしかに、FMHによる神経ヒスタミン枯渇状態では、LPSの発熱作用が増強されることから、神経ヒスタミンがLPSによる発熱の過剰な反応を抑制し、体温恒常性維持に寄与していることは確実である。しかし、LPSにより神経ヒスタミンの代謝回転が亢進するにもかかわらず、FMHはLPSによる摂食抑制作用に影響を与えない。すなわち、LPSによる摂食抑制作用にはヒスタミンを介さない系がヒスタミン系と独立して作用している可能性が考えられる。

2. LPS末梢投与によるUCPmRNA発現量変化とFMHの効果

LPS投与によりWAT UCP2mRNA ($p < 0.05$) (図3)、筋肉UCP3mRNA($p < 0.05$)の発現が亢進した(図4)。BAT UCP1mRNAは増加傾向を示したが有意差はなかった(図5)。FMH前投与はWAT UCP2mRNA、筋肉UCP3mRNAの増加反応に影響しなかった(図3,4,5)。

LPSによって活性化されるIL-1 β とTNF- α にUCPsmRNA発現促進作用があることがすでに報告されている6)。したがって今回のLPSによるWATおよび筋肉のUCPmRNAの発現亢進には両サイトカインの末梢作用が関与していることが考えられる。またLPSによる体温上昇反応にこれらUCPの機能亢進にもとづく熱産生亢進が関与している可能性も高い。FMHによる神経ヒスタミンの枯渇化はLPSの発熱作用を増強するが、末

梢のUCPmRNA発現増加に対しては影響しない。したがって神経ヒスタミンの体温調節作用にはUCPに対する中枢性制御の関与は少なく、ヒスタミンが視床下部レベルで作用していることが考えられる。またその調節系もUCPによる熱産生系への修飾ではなく熱放散系への作用メカニズムが想定される。

3. IL-1b末梢投与による摂食行動、体温変化に対する神経ヒスタミンの関与

IL-1bの末梢投与で摂食抑制反応($p<0.05$)と体温上昇反応($p<0.05$)が認められた(図6,7)。FMH前処置により摂食抑制作用が減弱され($p<0.05$)、体温上昇反応は増強された($p<0.05$)(図6,7)。またIL-1b投与により視床下部神経ヒスタミンの代謝回転が亢進した($p<0.05$)(図8)。

IL-1bの投与でLPSと同様の摂食抑制作用、発熱作用および神経ヒスタミンの代謝回転亢進作用が観察された(2,3)。しかし、FMHの効果はLPSに対するそれとは異なり、IL-1bの摂食抑制作用と発熱作用の両者に有効であった。したがってIL-1bは神経ヒスタミンを活性化させ、その神経ヒスタミンがIL-1bの摂食抑制作用を介在し、発熱作用には拮抗的に働いていることが考えられる。すなわち、IL-1bとLPSは発熱作用に関しては同様の作用メカニズムを有し、神経ヒスタミンの関与も類似していることがわかる。一方、両者の摂食抑制作用には神経ヒスタミンの関与の有無によって作用機序の違いが存在する。

4. TNF-a末梢投与による摂食行動、体温変化に対する神経ヒスタミンの関与

TNF-a末梢投与により摂食行動の抑制($p<0.05$)と体温上昇反応($p<0.05$)が観察された(図9,10)。FMH前処置はTNF-aによる摂食行動抑制と発熱反応に影響しなかった(図9,10)。TNF-aは神経ヒスタミンの代謝回転に影響がなかった(図11)。

TNF-aはLPSやIL-1bに類似した摂食抑制作用と発熱作用を示すが、神経ヒスタミンの代謝回転に影響しないという特徴を有していた。したがって、TNF-aの摂食抑制および発熱作用にFMH前処置による神経ヒスタミン枯渇化の影響は認められない。その意

味では、TNF- α 作用は神経ヒスタミンの関与がないという点で、LPSによる摂食抑制作用に類似性を認める。

【結論】

LPSの作用に対するヒスタミン神経系の関与は以下のように考えられる。1)LPS投与によりIL-1 β とTNF- α の両者が賦活化される。2)IL-1 β は主として体温を上昇させ、同時に神経ヒスタミンを活性化することで、その過剰な発熱反応を抑制している。3)TNF- α は摂食抑制作用に関与し、神経ヒスタミンとは独立した系として作動している。4)LPSによる発熱反応に末梢組織UCPの熱産生機構が関与しているが、ヒスタミン神経系による中枢性制御の関与は少ないと考えられる。5)神経ヒスタミンの発熱拮抗作用はUCPによる熱産生系への修飾ではなく、熱放散系に関与していることが示唆される。このようにみえてくると、脳での免疫サイトカイン由来の情報処理は単一でなく、神経ヒスタミンの動員の有無によって生体の恒常性を維持していることがわかる。神経性食欲不振症で認められる摂食異常、体温異常、エネルギー代謝にこのサイトカイン-ヒスタミン系がどう関与しているかを見直すことが必要と考えられる。

【参考文献】

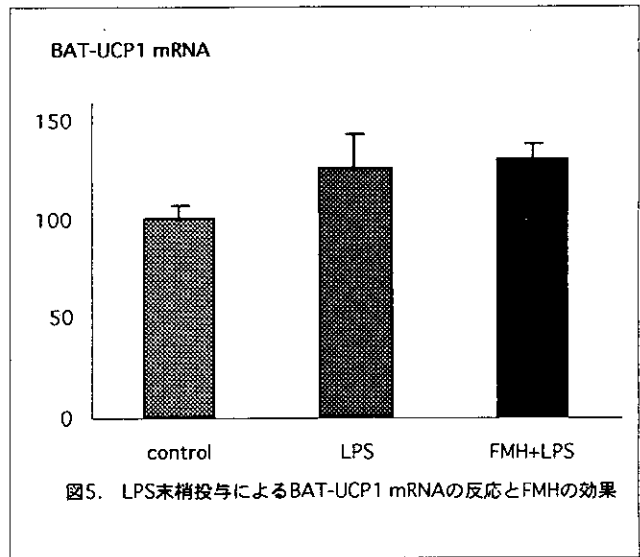
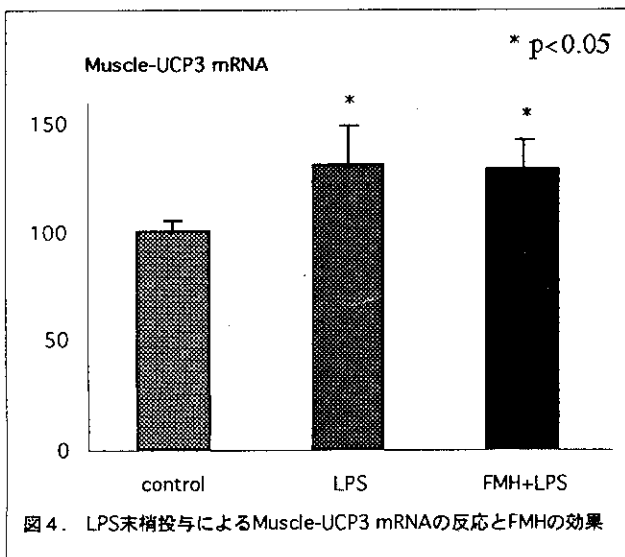
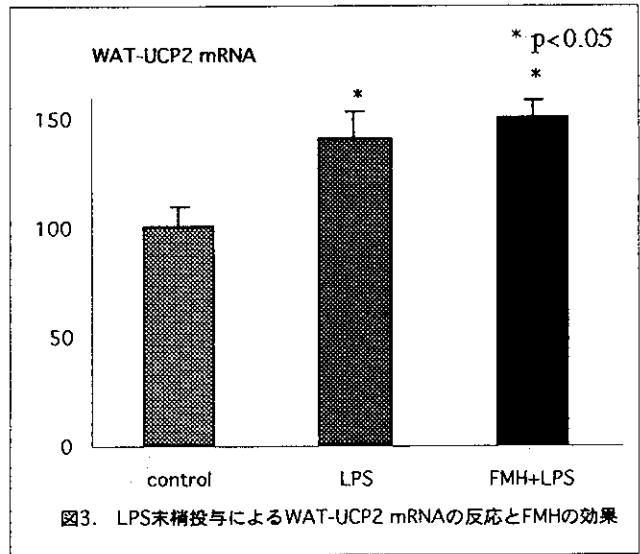
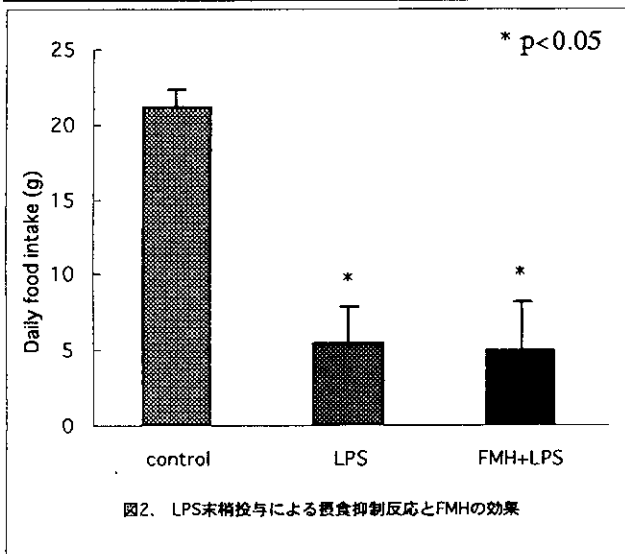
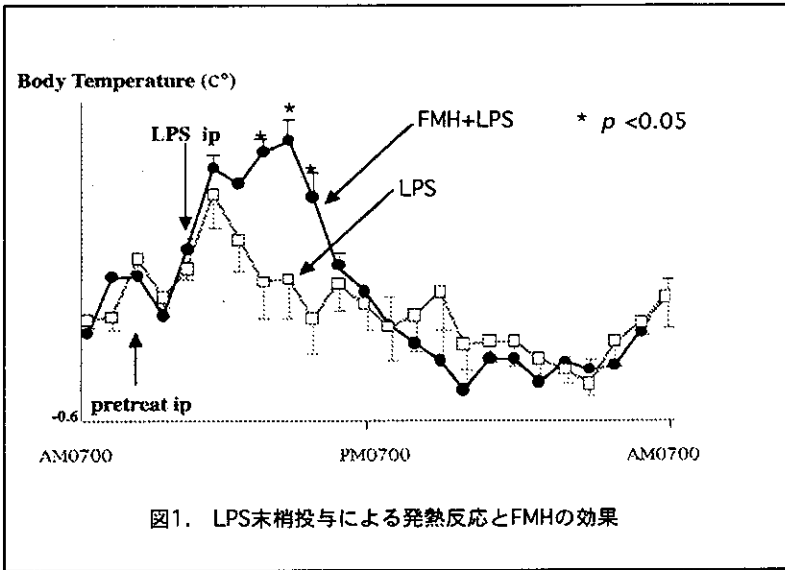
- 1) Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M: Hypothalamic neuronal histamine: Implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 13: 403-411, 1997.
- 2) Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M: Thermoregulation modulated by hypothalamic histamine in rats. *Inflamm Res* 46(Suppl.1): S35-S36, 1997.
- 3) Kang M, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Ogawa R, Sakata T: Prostaglandin E2 mediates activation of hypothalamic histamine by interleukin-1 β in rats. *Proc*

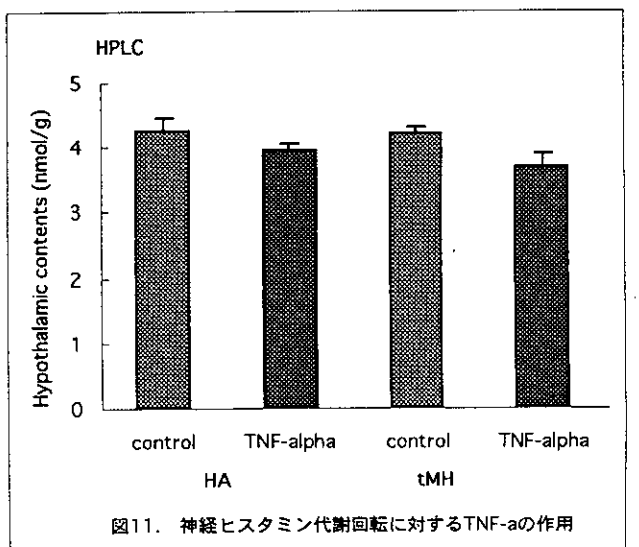
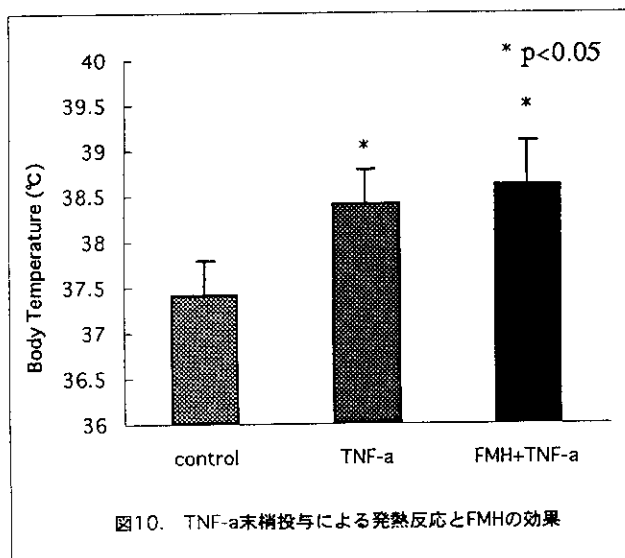
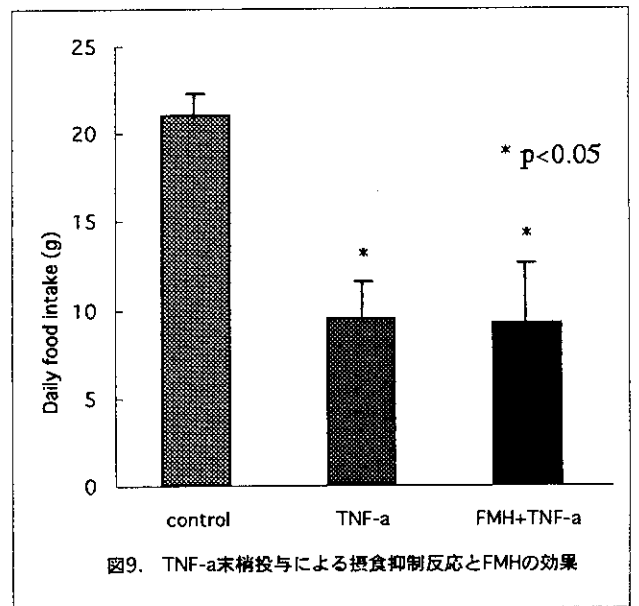
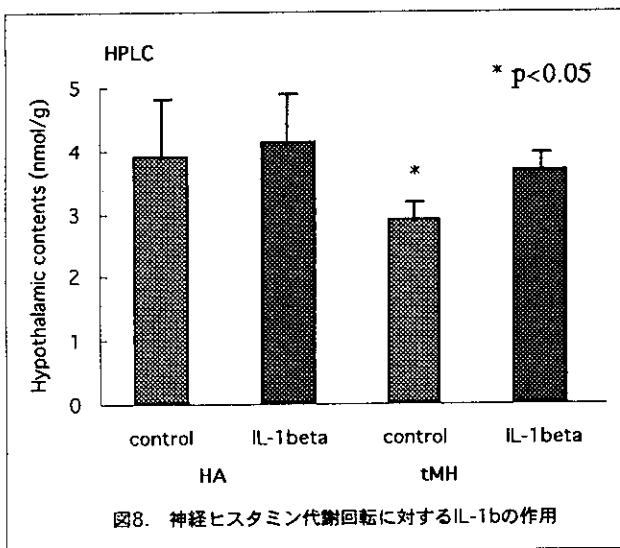
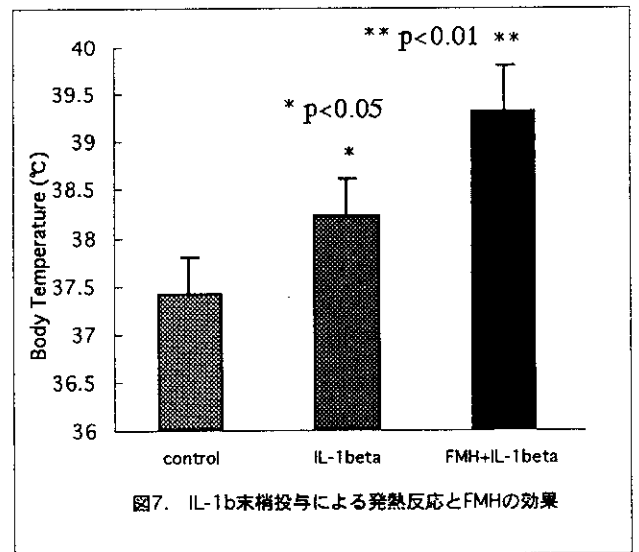
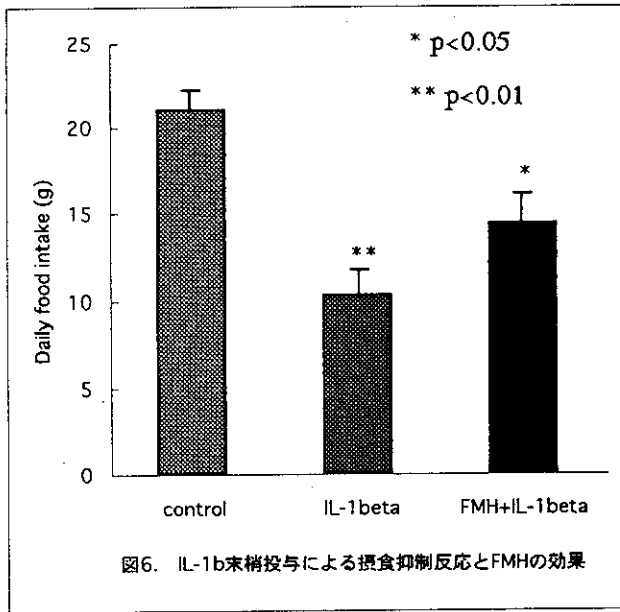
Soc Exp Biol Med 220,88-93,1999.

4)Masaki T, Yoshimatsu H, Kakuma T, Hidaka S, Kurokawa M, Sakata T: Enhanced expression of uncoupling protein 2 gene in rat white adipose tissue and skeletal muscle following chronic treatment with thyroid hormone. FEBS Letters 418: 323-326, 1997.

5)Hidaka S, Kakuma T, Yoshimatsu H, Yasunaga S, Kurokawa M, Sakata T: Molecular cloning of rat uncoupling 2 cDNA and its expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. BBA 1389: 178-186, 1998.

6) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Hidaka S, Tajima D, Kakuma T, Kurokawa M, Sakata T: Tumor necrosis factor- α regulates in vivo expression of the rat UCP family differentially. BBA 1436:585-592,1999.





摂食障害患者におけるNeuropeptide Yの検討

国立京都病院臨床研究部

くずやひでし あずまよしえ こうのしげお ことさきあつし
葛谷 英嗣、東 淑江、河野 茂夫、小崎 篤志

《KEY WORD neuropeptide Y、eating disorder》

〔目的〕我々は、食欲調節因子レプチンが摂食障害患者において健常者に比し有意に低値であることを明らかにした。今回我々は、もう一つの食欲調節因子であるNeuropeptide Y (NPY)が、これらの患者群において異常を呈しているかについて検討した。

〔対象〕摂食障害患者67人〔神経性食欲不振症制限型(AN-R)31人、神経性食欲不振症大食型(AN-B)26人、神経性大食症(BN)10人〕および健常者27人。

〔方法〕空腹時血漿を前処置し、血中NPY測定RIAキット (RIK7180, Peninsula lab.,CA) を用いてNPY濃度を測定した。

〔結果〕健常人に比しAN-R群では血中NPY濃度に差はなかった[健常人群 243 ± 6 、AN-R群 236 ± 8 pg/ml]。しかし、AN-B群、BN群では健常人、AN-R群に比し有意に高値を呈していた[AN-B群 283 ± 17 、BN群 304 ± 22 pg/ml vs健常人群、 $p < 0.05$]。治療前後での変動を評価し得たAN-B群10例では治療前に比し治療後は血中NPY濃度は有意に低下した[治療前 321 ± 34 vs治療後 260 ± 68 pg/ml、 $p < 0.05$]。一方、AN-R群20例では治療前後で有意な差はなかった[治療前 233 ± 11 vs治療後 248 ± 10 pg/ml]。

〔考察〕摂食障害患者、特に大食型において食行動異常にNPYが関連している可能性が考えられる。

Serum neuropeptide Y in patients with eating disorder.

Hideshi Kuzuya, Yoshie Azuma, Shigeo Kono, Atsushi Kosaki

Kyoto National Hospital, Clinical Research Unit

Neuropeptide Y (NPY), a neuropeptide of pancreatic polypeptide family recently identified and expressed mainly in the brain, regulates appetite and body weight. To study if NPY plays a role in the pathophysiology in eating disorders, serum NPY concentrations were measured in 31 patients with anorexia nervosa restricting type (AN-R), 26 with anorexia nervosa binge eating/purging type (AN-B), and 10 with bulimia nervosa (BN). Compared with normal control subjects, serum NPY concentrations were significantly higher in AN-B and BN but not in AN-R. In 10 patients with AN-B, NPY was measured before and after the therapy. Serum concentrations of NPY were normalized after bulimic behavior was improved. These results suggest that NPY may be involved in bulimic behavior in the eating disorders.

[はじめに]

肥満や、るい瘦はその個体の摂取カロリーと消費エネルギーの不均衡により惹起されることは明らかである。しかし、どのような機構でその不均衡な食物摂取が起こるのかは現在明らかでない。最近、食物摂取を調節すると考えられる蛋白レプチンが発見された(1)。レプチンは主に脂肪細胞より分泌され脳の視床下部に作用して食欲を低下させると考えられている。これまで我々は、このレプチンの血中濃度が中枢性摂食障

害患者において健常者に比し有意に低値であることを報告した(2)。neuropeptide Y (NPY)は、1982年に脳内より単離されたpancreatic polypeptide (PP) familyに属するペプチドの一つであり、強力な摂食促進物質である(3)。NPYは、主に脳内視床下部に発現し、レプチンにより調節をうけることが報告されている(4)。またNPYは、脳内視床下部以外の組織にも発現が認められ血中にも存在するが、その役割は明らかではない(5, 6)。そこで、今回我々は中枢性摂食障害患者における血中NPY濃度について検討した。

[対象]

摂食障害患者67人〔神経性食欲不振症制限型(AN-R)31人、神経性食欲不振症大食型(AN-B)26人、神経性大食症(BN)10人〕、健常者27人。

[方法]

空腹時血漿を前処置し、血中NPY測定RIAキット (RIK7180, Peninsula lab., CA) を用いてNPY濃度を測定した。

[結果・考察]

健常人に比しAN-R群では血中NPY濃度に差はなかった(健常人群 243 ± 6 、AN-R群 236 ± 8 pg/ml)。しかし、AN-B群、BN群では健常人、AN-R群に比し有意に高値を呈した(AN-B群 283 ± 17 、BN群 304 ± 22 pg/ml vs健常人群、 $p < 0.05$)。治療前後での変動を評価し得たAN-B 10例では治療前に比し治療後の血中NPY濃度は有意に低下した(治療前 321 ± 34 vs治療後 260 ± 68 pg/ml、 $p < 0.05$)。一方、AN-R群20例では治療前後で有意な差はなかった(治療前 233 ± 11 vs治療後 248 ± 10 pg/ml)。以上の結果は中枢性摂食障害患者におけるbulimic behaviorにNPYが関連している可能性を示唆し

ている。しかし血中NPYがどの組織に由来するかは明らかでなく、またNPYが血中より脳脊髄液中へ移行するとする報告もない。今後の検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leópolo L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1995
- 2) 東淑江, 黄真, 河野茂夫. 摂食障害患者における血中レプチン. *日本内分泌学会雑誌* 74 (Suppl.):156, 1998
- 3) Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V: Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 296:659-660, 1982
- 4) Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD: Attenuation of the obesity syndrome of *ob/ob* mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 274:1704-1707, 1996
- 5) Larhammar D, Ericsson A, Persson H: Structure and expression of the rat neuropeptide Y gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:2068-2072, 1987
- 6) Higuchi H, Yang HY, Sabol SL: Rat neuropeptide Y precursor gene expression. mRNA structure, tissue distribution, and regulation by glucocorticoids, cyclic AMP, and phorbol ester. *J Biol Chem* 263:6288-6295, 1988

ストレス応答の分子機構：NGFI-B/nur77による POMC遺伝子転写調節

九州大学、第三内科

なわた はじめ たかやなぎりょういち あだち まさひろ
名和田 新、高柳 涼一、足立 雅広

《KEY WORD ストレス、グルココルチコイド、nur77、NGFI-B》

〔目的〕 神経性食欲不振症などのストレス時には特徴的な内分泌学的変化が認められる。血中コルチゾールの高値維持機構もその一つである。視床下部・下垂体・副腎皮質におけるこのストレス反応の分子機構に核内受容体であるNGFI-B/nur77が関与する。即ち、NGFI-B (NAK-1) を高発現させたマウスのACTH産生細胞株AtT-20ではグルココルチコイドによるnegative feedbackが抑制される。この抑制機構を転写レベルで解析する。

〔方法および結果〕 ヒトPOMC promoter (-528 / +64) / reporter遺伝子のAtT-20細胞における転写活性はNAK-1の導入により上昇、また、NAK-1の導入量を増やすとグルココルチコイドによるreporter活性の低下が抑制された。また、NGFI-B、グルココルチコイド（受容体）はPOMC promoter上のnGRE (-69)、NuRE (nur77 response element) の両方のelementに同等に作用する成績が得られた。

〔結語〕 NGFI-B/nur77はストレス時に、生体が必要とする糖質コルチコイドを転写調節を介して高値に維持する役割を担っている可能性が示唆された。

Molecular mechanism of stress response: transcriptional regulation

of the POMC gene expression by NGFI-B/nur77

Hajime Nawata, Ryoichi Takayanagi, Masahiro Adachi

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

NGFI-B/nur77 is a member of the steroid receptor superfamily and is known to be expressed in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in animals under stress. We previously showed that in stable transformants of AtT-20 cells expressing a human homologue of nur77, NAK-1, at a high level, the glucocorticoid-mediated inhibition of ACTH secretion was significantly low compared with that in the NAK-1-non-expressing cells. To examine whether or not the suppression of the ACTH secretion is elicited at the level of gene transcription, we investigated the effect of NAK-1 on the POMC promoter (-528/+64) activity using luciferase as reporter in AtT-20 cells. The luciferase activity is increased by the transfection of the NAK-1-expression vector. The addition of glucocorticoid suppressed the basal promoter activity of the POMC gene, and the negative feedback inhibition by glucocorticoid was decreased with increasing of the transfected amounts of NAK-1. Analyses of the POMC promoter by mutageneses revealed that NAK-1 and glucocorticoid receptor act on the same cis-acting element, nGRE (-64) and NuRE (-399). These results indicate that NGFI-B/nur77 plays transcriptionally an important role in keeping the level of the cortisol high under stress.

[はじめに]

神経性食欲不振症の重症例では慢性的な高コルチゾール血症が認められる。この高コルチゾール血症は生体の防御反応の一つであり、ストレス時に生体が必要とするコルチゾールを維持するために、視床下部、下垂体、副腎皮質系のnegative feedback controlのコルチゾールの値のsetting pointが高値へshiftしていることを意味している。動物をストレス下に置くと、視床下部や下垂体、副腎に、核内ホルモン受容体の一つであるnur77/NGFI-B1)ファミリーの発現が誘導される2)。我々はこのnur77がマウスのACTH産生細胞株であるAtT-20において、①CRHによりNGFI-B/nur77が誘導され、POMC遺伝子プロモーター内のnGRE(糖質コルチコイドによるPOMC遺伝子発現のnegative feedbackに関与する配列)に結合する。②NGFI-B(NAK-1)を高発現する安定形質転換株では非形質転換株に比し、デキサメサゾンによるPOMCmRNA発現およびACTH分泌抑制の程度が有意に軽い、ことを見出し、NGFI-B/nur77はストレス刺激時に、生体が必要とする糖質コルチコイドを高値に維持する機構に関与することを報告した3、4)。今回はグルココルチコイドによるnegative feedbackの解除機構におけるnur77/NGFI-Bファミリーの役割を転写レベルで解析した。

[材料・方法]

①POMC遺伝子プロモーター活性解析用ベクターの構築：POMC遺伝子5'上流域約600bp(-528/+64)をヒトリンパ球DNAを鋳型にしてPCR法で増幅、luciferaseレポーターベクター(PicaGene, Toyo Ink)にサブクローニング、得られたクローンの塩基配列を決定し正常のヒトPOMC遺伝子を持つものをスクリーニングした。報告された2つのnur77/NGFI-Bに対するcis-acting element、nGRE(-69)4、5)、

NuRE (-399) 6, 7) への変異の導入<i1009101(図1)>はPCR法を用いて行った (図1)。

②レポーターアッセイ：6穴プレート (Falcon) 上で培養したマウスの下垂体前葉ACTH産生細胞由来株AtT-20 (ATCC) 細胞 (0.3 x 10⁶個) にPOMC/luciferase ベクター、ヒトグルココルチコイド受容体発現ベクター、 NAK-1あるいはTINURの発現ベクター (各々、0.2_μg) を、内部標準用のRenilla luciferase (pRL, 3 ng) ベクターと共に、7_μlのリポフェクトアミン (Life Technologies) を用いてトランスフェクションし、終濃度10⁻⁷Mのデキサメサゾンを追加、非添加、24時間後に発現した luciferase活性をルミノメーター (Lumat, Berthold) で測定した。Luciferaseの測定はDual-Luciferase Reporter Assay kit (Promega) を用いて行った。

[結果]

デキサメサゾンによるACTH分泌抑制がNAK-1で解除される効果が遺伝子の転写レベルでの効果か否かを検討するため、ヒトPOMC遺伝子のプロモーターにレポーターとしてluciferase 遺伝子を連結し、AtT-20細胞に導入、その転写活性を検討した。<i1009102(図2)>図2に示すようにグルココルチコイド受容体 (GR) の発現ベクターを導入し、10⁻⁷Mデキサメサゾンを追加すると、luciferaseの発現は50%以下に抑制されたが、このデキサメサゾンによる抑制はNAK-1の発現ベクターを同時に導入すると、用量依存性に解除された。また、nur77/NGFI-Bファミリーの他のサブタイプのTINURの導入でも同様の効果が認められ、グルココルチコイドによるPOMC遺伝子転写の抑制に対する拮抗作用はnur77/NGFI-Bファミリーに共通の作用であることが示唆された。また、luciferaseの発現はNAK-1の導入により上昇する傾向が認められた。nur77/NGFI-BとGRのヒトPOMC遺伝子プロモーター上の作用部位を検討するため、nur77/NGFI-Bの2つのcis-acting element、nGRE (-69)、NuRE (-399) (図1) に変異を導入し、プロモーター活性に対するnur77/NGFI-BとGR導入の効果を解析し

た。<i1009103(図3)>図3に示すように、POMC遺伝子プロモーターの上記2つのエレメントの片方に変異を導入すると、プロモーター活性が低下し、両方に変異を導入するとさらに低下し、両者が同程度に基本転写活性の維持に関与することが明らかとなった。また、この両方のエレメントに変異が入ったものはGRによるPOMC転写の抑制が認められず、GRはこの2つのエレメントを介して、POMC転写を抑制することが明らかとなった。GR導入で認められる転写活性の抑制はNAK-1の同時導入では認められなかった。

[考察]

nur77は、生体のストレス反応の間、視床下部・下垂体・副腎皮質系(HPA axis)さらに副腎髄質に発現が誘導されることが報告されており、ストレス反応に何らかの役割を果たすことが推定されていたが、その詳細は不明であった。前回の報告では、stress mediatorの一つであるCRHによって、下垂体にnur77の発現が誘導されること、さらに、nur77 (NAK-1) 高度発現株では、グルココルチコイドによるPOMCmRNAレベルの低下とACTH分泌の抑制が解除されることを明らかにし、nur77/NGFI-Bファミリーがストレス時の血中コルチゾールレベルを高値へre-settingする役割を果たす可能性を示した。今回の研究では、グルココルチコイドによるPOMC遺伝子のプロモーター活性の抑制がNAK-1やTINURの導入により解除されることから、この解除作用が少なくとも一部は転写レベルで起こっていることが明らかとなった。

POMC遺伝子転写がnur77により調節されることが、最近、著者ら4)、Murphyら5) Drouinら6、7) の各グループにより明らかにされ、POMC発現に関する従来からの疑問点の1つが解明された。即ち、下垂体コルチコトロフではCRHにより細胞内cAMPが上昇するが、このcAMP系の一般的な遺伝子上の標的配列であるCREがPOMC遺伝子上流域には認められず、cAMP→PKA→CREB以外のシグナル伝達系の存在が推定

されていたが、CRHにより誘導されるnur77/NGFI-BファミリーがPOMC遺伝子プロモーターに結合し、転写を活性化することが明らかになった。また、グルココルチコイドによるnegative feedbackや、nur77によるその解除もこのnur77とPOMC遺伝子プロモーターとの相互作用によることも明らかとなっている。その分子機構について、nur77とGRがDNA上の結合エレメントを競合することは否定的であり、nur77とGR間の蛋白相互作用やCBP/p300などの共通cofactorを介した相互作用などの可能性が推定されるが、その詳細は不明であり、今後の検討が待たれるが、少なくともp300添加により、NAK-1によるPOMC転写活性化をさらに上昇させることを我々は観察している。また、nur77の結合部位に関しては前述のnGRE (-69)に加えて、さらその上流 (-399) のNuRE (nur77 response element) がDrouinらのグループにより報告された6)。しかしながら、この2つのnur77の結合領域の転写活性に与える効果については、一定の見解を得ておらず、MurphyらはnGREで100%の活性を5)、DrouinらのグループはNuREで100%の活性を引き出す6)と報告している。我々の検討ではこの2つの配列はほぼ50%ずつ転写活性化に寄与する成績を得た<<i>i1009104</i> (図4)> (図4)。さらに、グルココルチコイドによるnegative feedbackの解除もほぼ均等にこの2つの領域が関与する成績を得ている。このような各研究グループによる成績の差は転写活性の測定系が培養細胞によるもののため、その条件の違いにより、異なった結果が出たものと推定される。即ち、nur77に加えてPOMC遺伝子転写に影響する特異的転写因子の存在が明らかになっており、これらの発現量の差がover allの転写測定系に影響しているものと推定している。

[参考文献]

1) Hazel TG, Nathans D, Lau LF: A gene inducible by serum growth factors encodes a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85: 8444-8448, 1988.

2) Chan RKW, Brown ER, Ericsson A, Kovacs KJ, Sawchenko PE: A comparison of two immediate-early genes, c-fos and NGFI-B, as markers for functional activation in stress-related neuroendocrine circuitry. *J. Neurosci.* 13:5126-5138, 1993.

3) Okabe T, Takayanagi R, Imasaki K, Haji M, Nawata H, Watanabe T: cDNA cloning of a NGFI-B/nur77-related transcription factor from an apoptotic human T cell line. *J. Immunol.* 154:3871-3879, 1995.

4) Okabe T, Takayanagi R, Adachi M, Imasaki K, Nawata H: Nur77, a member of the steroid receptor superfamily, antagonizes negative feedback of ACTH synthesis and secretion by glucocorticoid in pituitary corticotrope cells. *J. Endocrinol.* 156:169-175, 1998.

5) Murphy EP, Conneely OM: Neuroendocrine regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis by the nurr1/nur77 subfamily of nucleic receptors. *Mol. Endocrinol.* 11:39-47, 1997.

6) Philips A, Lesage S, Gingras R, Maria M-H, Gauthier Y, Hugo P, Drouin, J : Novel dimeric nur77 signaling mechanism in endocrine and lymphoid cells. *Mol. Cell. Biol.* 17:5946-5951, 1997.

7) Philips A, Maria M, Mullick A, Chamberland M, Lesage S, Hugo P, Drouin J: Antagonism between nur77 and glucocorticoid receptor for control of transcription. *Mol. Cell. Biol.* 17: 5952-5959, 1997

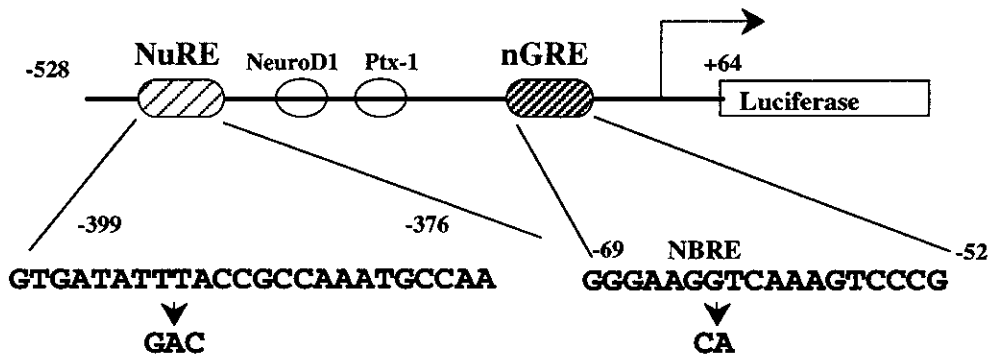


図1. POMC遺伝子プロモーター上のNGF-1B/nur77作用部位と変異導入部位

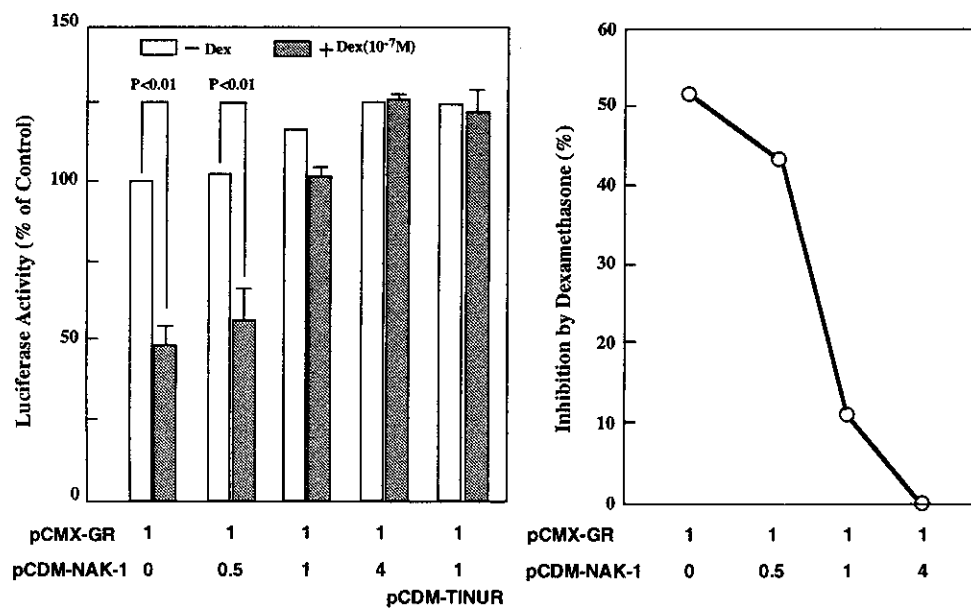


図2. デキサメサゾンによるヒトPOMC遺伝子転写抑制に対するNAK-1の効果

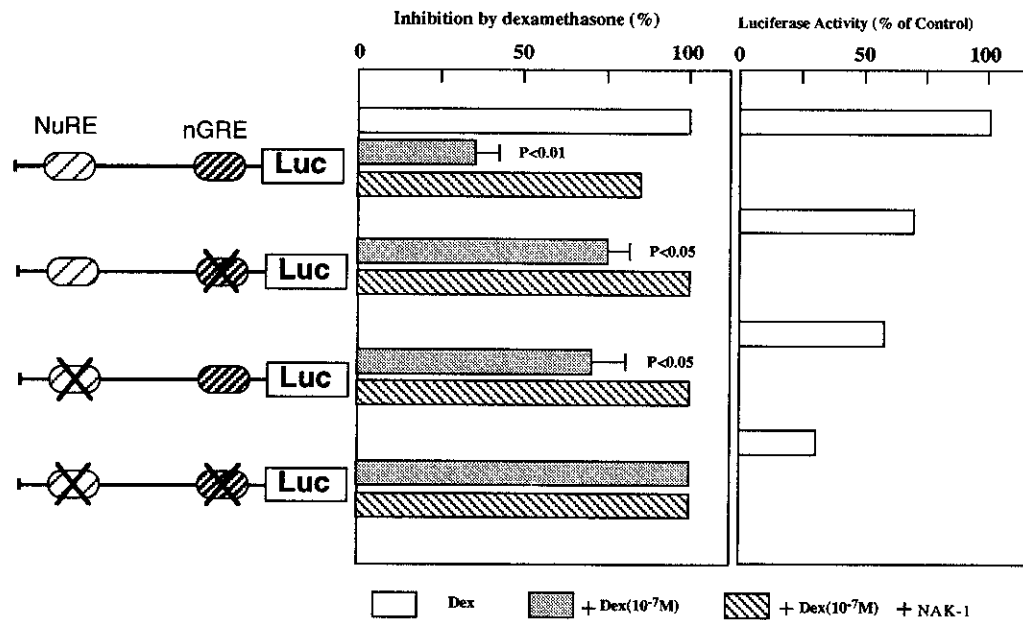


図3. NuREとnGREへ変異を導入した場合のデキサメサゾンによるPOMC遺伝子転写抑制率. P<0.05 vs. -Dex, +Dex+NAK-1

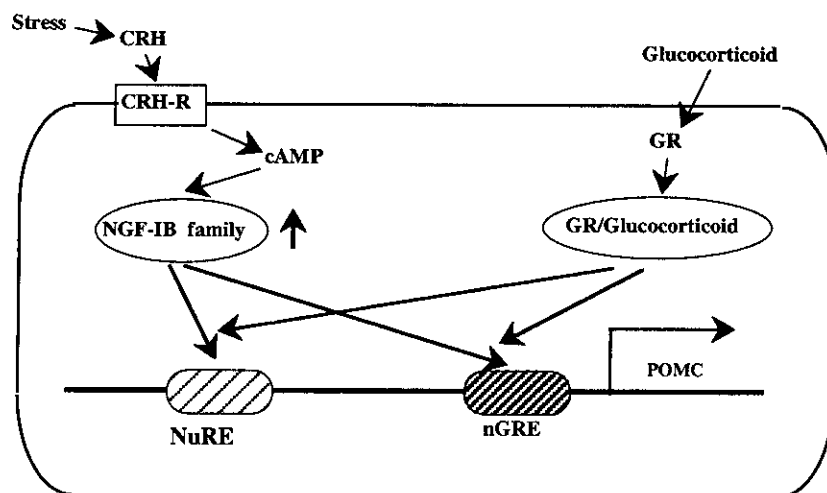


図4. Negative Feedback InhibitionとNGF-IB/nur77 familyによるPOMC遺伝子転写調節

超肥満 (Massive Obesity)の成因と病態の分子機構に関する研究

大阪大学大学院医学研究科分子制御内科学

まつざわ ゆうじ
松澤 佑次

《KEY WORD 内臓脂肪、脂肪組織特異的遺伝子、アディポサイトカイン》

〔研究要旨〕 中枢性摂食異常による過食は超肥満を招来する。超肥満者では動脈硬化、血栓症による心臓突然死が予後を規定する因子となっており、その成因を明らかにすることが予防対策上必要である。脂肪蓄積による病態の解明には脂肪組織がどのような分子を合成しており、どのような機能を果たしているかを知ることが重要である。

私達は脂肪組織発現遺伝子の解析を行い、その中で見出した新規の脂肪組織特異的分子、アディポネクチン、アクアポリン・アディポースの機能解析を行った。アディポネクチンは脂肪組織特異的な分泌蛋白であり、ヒト血漿中に高濃度存在した。脂肪組織から産生されるにもかかわらず肥満者では予想外に低値を示した。アディポネクチンは血管平滑筋細胞の増殖や血管内皮細胞の単球接着を抑制することから、抗動脈硬化作用を有していると考えられ、肥満者における血中濃度減少は動脈硬化発症に繋がると考えられた。アクアポリン・アディポースは水チャネル・ファミリーに属する新規分子であるが、グリセロール透過性も持つという特質を有していた。絶食等の脂肪分解亢進状態でその発現が増加し、脂肪細胞においてグリセロール・チャネル分子として機能していると考えられた。

Molecular pathogenesis of complications in massive obesity