

論文内容の要旨

報告番号		氏名	正嶋 良悟
<p>Up-regulation of <i>POMC</i> and <i>CART</i> mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells</p> <p>間歇的低酸素はヒト神経細胞においてGATA転写因子を介して<i>POMC</i>と<i>CART</i>のmRNAを増加させる</p>			

論文内容の要旨

睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome: SAS)は睡眠中に無呼吸を繰り返す病態の総称である。これまでの疫学研究により、SASと肥満との強い相関が示されているが、SASが食欲調節に与える影響については未だ解明されていない。そこで、SASの基礎病態と考えられる間歇的低酸素(Intermittent Hypoxia: IH)がヒト神経細胞に与える影響を食欲調節に関する遺伝子発現の点から検討した。NB-1, SH-SY5Y, SK-N-SH細胞をIH(5分間の低酸素と10分間の正常酸素圧状態の繰り返し64周期)、正常酸素圧状態、低酸素状態にそれぞれ24時間曝露させ、*proopiomelanocortin (POMC)*, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)*, *galanin*, *galanin-like peptide (GALP)*, *ghrelin*, *pyroglutamylated RFamide peptide (QRFP)*, *agouti-related peptide (AGRP)*, *neuropeptide Y (NPY)*, *melanocortin 4 receptor (MC4R)*のmRNAをリアルタイムRT-PCR法で測定した。IH曝露により、3種いずれの神経細胞においても有意に*POMC*と*CART*のmRNAが増加した。ルシフェラーゼアッセイでは、*POMC*遺伝子プロモーターの-705~-686領域、*CART*遺伝子プロモーターの-950~-929領域がIHによるプロモーター活性化に必要であることが示され、それらの領域はともにGATA転写因子結合配列に類似の塩基配列を含んでいた。リアルタイムRT-PCR法により、NB-1細胞においてGATAファミリー(GATA1-6)のうち、*GATA2*と*GATA3*のmRNAが有意に発現していることが明らかになったため、*GATA2*と*GATA3*に対するsiRNAをNB-1細胞に導入したところ、IHによる*POMC*と*CART*のmRNAの増加は見られなくなった。これらの結果から、IHは、ヒト神経細胞において、*GATA2*と*GATA3*を介して食欲抑制性ペプチドである*POMC*と*CART*のmRNAを増加させることが示された。IHは中枢神経系において*POMC*と*CART*の転写活性化により、SAS患者の食欲を抑制する可能性が示唆された。