

Ad4BP (NR5A1) レギュロンによる代謝制御とステロイド産生

¹九州大学 大学院医学研究院 分子生命系部門

○諸橋 憲一郎¹、井上 実紀¹、宮林 香奈子¹、宍戸 祐里菜¹、Li Bing¹、
嶋 雄一¹、馬場 崇¹

核内受容体型転写因子 Ad4BP はステロイドホルモン産生に必要な遺伝子の転写を調節する因子として同定された。また、本因子のノックアウトマウスからは副腎と生殖腺が消失することから、本因子はこれらの組織の形成に必須であると考えられてきた。しかしながら、本因子がどのような遺伝子の制御を通じ、副腎や生殖腺の分化ならびに生存を制御しているかは不明であった。本研究では Ad4BP の標的遺伝子を全ゲノムレベルで同定することで、この問題に対する解答を得たいと考えた。そこでマウス副腎皮質腫瘍由来の Y-1 細胞と精巣ライディッチ細胞を用い、ノックダウン実験ならびに ChIP-seq 解析により標的遺伝子を同定した。その結果、Ad4BP はほぼ全ての解糖系遺伝子に結合し、その転写を直接制御することが示された。実際に、Ad4BP の発現抑制はステロイドホルモン産生のみならず、グルコース消費や細胞内 ATP 量を低下させることから、Ad4BP がステロイドホルモン産生を制御するだけでなく、細胞の生存に必須のエネルギー産生を制御することを示すものである。実際に、前駆細胞からライディッチ細胞が分化する過程で代謝が更新することを示唆する遺伝子発現の変化が認められる。この二つの、一見無関係と思われる代謝、すなわちエネルギー産生とステロイドホルモン産生の制御を同一の転写因子が担うとの結果は、これらの代謝経路が協調的に作動することを示唆する。細胞内の様々な代謝経路は相互連関のもとに協調的に作動しなければならない。本研究から、代謝間の協調性を遺伝子発現レベルで具体化するメカニズムが明らかになってきた。