Cortisol overproduction results from DNA methylation of CYP11B1 in hypercortisolemia.

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2018-09-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 米谷, 充弘, Kometani, Mitsuhiro
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00052070

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医薬保博甲第 134 号　氏名　米谷　充弘
論文審査担当者　主査　山本　靖彦
副査　篁　俊成
安藤　仁

学位請求論文

題　　名

Cortisol overproduction results from DNA methylation of CYP11B1 in hypercortisolemia
高コルチゾール血症におけるコルチゾール過剰産生と CYP11B1 遺伝子における DNA メチル化との関連

掲載雑誌名

Scientific Reports 7, Article number: 11205 (2017) doi:10.1038/s41598-017-11435-2
2017 年 9 月掲載

高コルチゾール血症をもたらすクッシング症候群では高血圧や肥満、糖質、脂質異常を呈し、心血管系の合併症も多い。近年、ステロイドホルモン合成酵素遺伝子の発現調節に遺伝子上流の DNA メチル化の関与が報告されている。コルチゾール合成酵素遺伝子、11β水酸化酵素は、コルチゾール生合成の最終段階を触媒し、酵素活性は遺伝子 *CYP11B1* mRNA 発現により規定されているが、遺伝子発現に及ぼす DNA のメチル化の影響は明らかではなく、コルチゾール自律産生との関連も不明である。また最近の研究では、CPA の一因として PRKACA 遺伝子の変異が多いことが報告されたが、遺伝子異常と DNA のメチル化との関連も明らかではない。

本研究の目的は、クッシング症候群でのコルチゾール自律産生機構における *CYP11B1* の発現調節に対して、*CYP11B1* DNA メチル化の関与を解析することである。また CPA の体細胞変異による *CYP11B1* の DNA メチル化への影響も検討した。

対象として米国内分泌学会の診断指針により副腎コルチゾール産生腫瘍（cortisol-producing adenoma; CPA）によるクッシング症候群と診断された患者（n＝13）の病理検体および白血球を用いた。CPA および腫瘍付随副腎組織、白血球から DNA を抽出し、パイロシークエンス法にて *CYP11B1* の DNA メチル化解析を行った。また *PRKACA* および *GNAS* 遺伝子の体細胞変異の有無を解析し、*CYP11B1* の DNA メチル化との関連を検討した。さらに副腎腫瘍細胞株 H295R 細胞を用いて、DNA メチル化による *CYP11B1* の発現調節への影響、および dbcAMP 刺激による *CYP11B1* の DNA メチル化状態の変化の有無を解析した。CPA における *CYP11B1* 遺伝子は、腫瘍付随副腎組織および白血球よりも有意にメチル化率が低下していた。また CPA13 例のうち、8 例に体細胞変異を認めた（*PRKACA* 遺伝子変異 2 例、*GNAS* 遺伝子変異 6 例）。遺伝子変異を有する CPA では、変異を有さない CPA と比較して、*CYP11B1* は低メチル化傾向であり、特に cAMP 応答配列結合タンパク質（CREB）結合領域周囲は有意に低メチル化状態であった。また H295R 細胞において、dbcAMP 刺激により CREB 結合領域周囲の CpG 領域は有意に DNA メチル化率が低下した。

本研究で、CPA におけるコルチゾール自律産生に *CYP11B1* のプロモーター領域の DNA メチル化が関与していることを明らかにした。また CPA における *PRKACA* および *GNAS* 遺伝子変異は *CYP11B1* の DNA メチル化に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

クッシング症候群による高コルチゾール血症の治療目標の一つはホルモン過剰を是正することである。本研究により、CPA におけるコルチゾール自律産生に DNA メチル化が重要な役割を果たしていることが明らかとなったことで、ステロイドホルモン合成酵素はエピゲノム創薬のターゲットになる可能性がある。またステロイドホルモン産生機構におけるエピジェネティク機序の解明は、疾患のみならず正常副腎組織の発生機序の解明にも貢献すると考えられる。

以上、本研究は、クッシング症候群におけるコルチゾール生合成系酵素遺伝子のエピゲノム修飾を明らかにし、内分泌学に貢献する労作と考えられ、学位に値すると評価された。