

論文内容の要旨

報告番号		氏名	松林 成也
27-Hydroxycholesterol regulates human <i>SLC22A12</i> gene expression through estrogen receptor action			
27ヒドロキシコレステロールはエストロゲン受容体を介してヒト <i>SLC22A12</i> 遺伝子の発現を制御する			

要旨

生体内で産生される尿酸は、痛風・腎疾患・心血管障害など様々な疾患を引き起こす因子として知られており、近年では、高尿酸血症とメタボリックシンドロームの関連についても報告されている。肥満や高コレステロール血症では、腎臓の尿酸トランスポーターの発現変動が、尿酸排泄低下による血清尿酸上昇の要因と考えられている。しかし、メタボリックシンドロームの病態が尿酸トランスポーターの発現を制御する詳細な機序については不明であった。

URAT1 は尿中尿酸の再吸収を担うトランスポーターであり、複数の肥満モデル動物において *Urat1* をコードする *Slc22a12* 遺伝子の発現の増加及び *Urat1* タンパク質の発現の増加が報告されている。また、コレステロール代謝物の1つである27ヒドロキシコレステロール(27HC)は高コレステロール血症や動脈硬化症の患者において増加しており、エストロゲン受容体(ER)を介して動脈硬化症を増悪する。本研究では27HCのURAT1/*SLC22A12* 発現に対する影響を検討した。

尿酸トランスポーターのプロモーター領域上の転写モチーフを解析した結果、ヒト *SLC22A12* 遺伝子のプロモーターは他の尿酸トランスポーターのプロモーターよりも多くのエストロゲン応答配列(ERE)を有しており、ERによる作用を強く受けることが示唆された。そこで、ER拮抗薬及びERE変異体を用いて転写活性を評価し、27HCがERを介してヒト *SLC22A12* 遺伝子プロモーターを活性化することを明らかにした。さらに、血中27HCが増加している *Cyp7b1* 欠損マウスの腎臓において *Urat1* タンパク質の発現増加を確認した。また、ヒト腎臓オルガノイドを用いた検討では、27HCは *SLC22A12* 遺伝子の発現量を増加させた。

以上より、コレステロール代謝物である27HCは、ERを介して *SLC22A12* 遺伝子の発現を増加させることが明らかになった。本研究成果より、高コレステロール血症や動脈硬化症患者では、27HCがURAT1発現の増加に伴う血清尿酸値の上昇を引き起こすことが示唆された。今回の知見は、メタボリックシンドロームと高尿酸血症の関連を解明する一助となることが期待される。