

疾患ゲノム研究センター
第3回交流セミナー

2010年9月22日(水)

午後4時～5時

1F 交流ホール

Institute for Genome Research
The University of Tokushima

成長ホルモン分泌促進因子レセプターの 機能と発現制御

寒川 奈津美

病態ゲノム分野・特任助教

胃内分泌細胞より分泌されるグレリンは、成長ホルモン分泌促進因子レセプター(GHSRまたはグレリン受容体)への結合を介して、下垂体前葉における成長ホルモン分泌促進を始め、食欲亢進、消化管運動促進、エネルギー代謝調節、循環系調節など、多彩な生理作用を発揮する。現在我々は、GHSRのレセプター機能と遺伝子発現制御に関して、以下の研究を進めている。

1) 最近、GHSR 遺伝子変異と成長ホルモン分泌不全症および家族性低身長症との関連が報告されている。しかし変異が同定された家系は世界的にまだ少数で、日本人患者における頻度や臨床像もまだ明らかにされていない。我々は、全国の小児内分泌医の協力の下に収集した低身長症患者を対象として、GHSR 遺伝子の変異解析を行い、これまでに4つの新規変異(Δ Q36, P108L, C173R, D246A)を同定した。変異レセプターの機能解析の結果、グレリン結合能低下、細胞膜表面への発現減少、グレリン非依存性または依存性シグナル伝達の低下など、変異ごとに異なるメカニズムによってGHSR機能の低下がもたらされることが明らかとなった。

2) GHSR 遺伝子は、視床下部および下垂体において高発現していることが知られている。GHSR 遺伝子の転写制御機構を検討するため、まずラット GHSR 遺伝子の5'側上流のゲノム構造を決定し、プロモーター解析を行った。またラット下垂体由来細胞株から、内在性 GHSR mRNA を高発現する細胞をサブクロニング法により確立した。非発現細胞株との比較などにより、GHSR 遺伝子プロモーター領域に存在する CpG アイランドのメチル化の程度が、GHSR mRNA 発現とよく相関することを見出した。

本セミナーでは、これまでに得られた知見をもとに、生体におけるグレリン-GHSR系の役割を概説したい。

