

29amF-253

性ホルモンが PPAR γ アゴニストの薬理作用に及ぼす影響

○木村 友紀¹, 佐藤 洋美¹, 船木 麻美¹, 佐藤 友美¹, 石川 桃子¹,
Guligena TUERDI¹, 菅井 波名¹, 上野 光一¹(¹千葉大院薬)

<目的> PPAR γ は主に脂肪組織に発現し、脂質の蓄積や炭水化物の代謝に関与している。PPAR γ アゴニストである pioglitazone (Pio) は 2 型糖尿病治療薬として広く用いられているが、その作用には性差があることが知られている。そこで、Pio と性ホルモンを共暴露し、脂肪細胞に対する効果と作用機序について調べた。

<方法> マウス由来 3T3-L1 前駆脂肪細胞を成熟脂肪細胞に分化させた後、性ホルモンである 17 β -estradiol (E2), testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT) を曝露し、各タイムポイントにおける PPAR γ 発現または転写活性を調べた。Pio を性ホルモンと共暴露した場合についても検討した。

<結果> E2 曝露によって濃度依存的に PPAR γ タンパク質発現が上昇した。PPAR γ mRNA 発現は E2, DHT 曝露で変化しなかった。Pio と E2 を共曝露したとき、PPAR γ タンパク質発現が E2 依存的に有意に上昇した。PPAR γ 活性の主要な指標である adiponectin タンパク質の分泌レベルは DHT 曝露で有意に減少した。Pio と E2 の共曝露で adiponectin 発現が増加する傾向が見られた。PPAR γ 転写活性に対する影響を調べるために、PPAR 応答因子を用いてルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、Pio 曝露により転写活性は有意に上昇した。どの性ホルモンも単独曝露では PPAR γ 転写活性に変化はなかったが、Pio と E2 の共曝露では転写活性の上昇傾向が見られた。

<考察> E2 添加によって、Pio 曝露による抑制下でも PPAR γ 発現が上昇した。さらに、E2 と Pio の共曝露によって PPAR γ 転写活性が上昇する可能性が示唆された。これらの効果は adiponectin 分泌の増加をもたらすものであり、Pio の臨床効果の性差に関与していることを示唆するものである。