

Title	The Roles of Circulating High-Density Lipoproteins and Trophic Hormones in the Phenotype of Knockout Mice Lacking the Steroidogenic Acute Regulatory Protein.
Sub Title	Steroidogenic acute regulatory protein欠損マウスの表現型における高密度リポ蛋白と性腺刺激ホルモンの関与
Author	石井, 智弘(Ishii, Tomohiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.11-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0011">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0011</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# The Roles of Circulating High-Density Lipoproteins and Trophic Hormones in the Phenotype of Knockout Mice Lacking the Steroidogenic Acute Regulatory Protein.

(Steroidogenic acute regulatory protein欠損マウスの表現型における  
高密度リポ蛋白と性腺刺激ホルモンの関与)

石 井 智 弘

## 内容の要旨

Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) は副腎皮質・性腺で発現し、ステロイドホルモン合成の律速段階であるミトコンドリア外膜から内膜へのコレステロール転送を促進する。実際にStAR遺伝子変異を持つヒト先天性リポイド副腎過形成患者およびStAR欠損マウスでは、副腎皮質・性腺でのステロイドホルモン産生能が低下し、ステロイドホルモン産生細胞の細胞質に多量の脂肪滴が蓄積する。細胞質内に蓄積した脂肪滴はコレステロールエステルを主成分とし残存するステロイドホルモン産生能を二次的に障害すると提唱されている。しかし、StAR欠損下における脂肪滴蓄積の機序は解明されていない。

本研究ではStAR欠損下で副腎皮質・性腺に蓄積する脂肪滴の由来、蓄積の制御因子を*in vivo*で解析する目的で、高密度リポ蛋白 (HDL) の主要構成蛋白の一種であるアポリポ蛋白A-I (Apo A-I) 欠損マウスおよび性腺刺激ホルモン分泌ホルモン遺伝子に欠失をホモ接合体で持つhypogonadal (hpg) マウスそれぞれでStARを欠損させた二種類の複合ホモ接合体マウス (StAR欠損/Apo A-I欠損マウス、StAR欠損/hpgマウス) を作成し表現型を解析した。週齢8のStAR欠損/Apo A-I欠損マウスの血清プロゲステロン (P4)、コルチコステロン (CS)、雄のテストステロン (T) 濃度はStAR欠損マウスと有意差はなかったが、雌のエストラジオール (E2) 濃度は有意に低かった [平均±標準誤差、StAR欠損/Apo A-I欠損 (n=4) 3 ± 1, StAR欠損 (n=4) 13 ± 5 pg/ml, P=0.02]。日齢0のStAR欠損/Apo A-I欠損マウスの副腎皮質細胞と胎児型Leydig細胞、週齢8の副腎皮質細胞、成人型Leydig細胞、卵巣間質・莖膜細胞に蓄積する脂肪滴はStAR欠損マウスに比し軽度であった。週齢8のStAR欠損/hpgマウスの血清P4、CS、雌のE2濃度はStAR欠損マウスと有意差はなかったが、雄のT濃度は有意に低かった [StAR欠損/hpg (n=4) 0.037 ± 0.013, StAR欠損 (n=5) 0.465 ± 0.068 ng/ml, P=0.01]。日齢0のStAR欠損/hpgマウスの胎児型Leydig細胞ではStAR欠損マウスと同様の脂肪滴の蓄積が生じたが、週齢8の成人型Leydig細胞、卵巣間質・莖膜細胞では明らかな脂肪滴の蓄積は認められなかった。週齢8からの妊娠牝馬血清性腺刺激ホルモン5単位/日、5ないし10日間の投与により、StAR欠損/hpgマウスの成人型Leydig細胞、卵巣間質・間質細胞ではStAR欠損マウス同様の多量の脂肪滴の蓄積が生じたが、hpgマウスでは野生型と同程度であった。以上の結果は、StAR欠損下で副腎皮質・性腺に蓄積する脂肪滴の供給源が主にHDLであること、StAR欠損下における性腺への脂肪滴の蓄積が思春期以降では性腺刺激ホルモンにより直接誘導されることを示唆する。

## 論文審査の要旨

Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) はステロイドホルモン合成の律速段階であるミトコンドリア外膜から内膜へのコレステロール転送を調節する。StAR遺伝子変異を持つ先天性リポイド副腎過形成患者とStAR欠損マウスでは、副腎皮質・性腺でのステロイドホルモン産生能が低下し、細胞質に多量の脂肪滴が蓄積する。本研究ではStAR欠損下で副腎皮質・性腺に蓄積する脂肪滴の由来、蓄積の制御因子を*in vivo*で解析することを目的とし、StARおよびアポリポ蛋白A-I (Apo A-I) 両者を欠損したStAR/Apo A-Iダブルノックアウトマウス、StARを欠損しかつ性腺刺激ホルモン分泌ホルモン遺伝子にホモ接合性欠失を有するStAR欠損/hypogonadal (hpg) マウスの二種類の遺伝子改変マウスを作成し表現型を解析した。その結果、StAR欠損下において、副腎皮質・性腺に蓄積する脂肪滴の供給源が主に高密度リポ蛋白 (HDL) であること、性腺への脂肪滴の蓄積が性腺刺激ホルモンにより直接誘導されることを初めて明らかにした。

審査では、第一に、StAR欠損/hpg雄マウスの血清テストステロン濃度がStAR欠損雄マウスより低値であることについて質問がなされた。StAR非依存性のテストステロン産生能の存在を示唆する所見で、コレステロールの自由拡散ないしStARを代償する未知の蛋白の関与が推測される、との回答がなされた。第二に、Apo A-Iに着目した理由について質問がなされた。齶歯類では生理的ステロイドホルモン合成に利用されるコレステロールが主にHDLに由来することが判明していたため、との回答がなされた。第三に、脂質蓄積の結果生じる細胞機能障害の機序について質問がなされた。ミトコンドリア外膜へのコレステロール蓄積によるミトコンドリアの変性あるいは外膜へ局在する蛋白の機能低下が考えられる、との回答がなされた。第四に、ヒト先天性リポイド副腎過形成症の治療における本研究の意義について質問がなされた。本研究から性腺刺激ホルモン分泌の抑制により脂質蓄積を回避できることが示唆され、女性患者における卵巣機能不全の発症予防に性腺刺激ホルモンの分泌抑制が有効である可能性を示した点で臨床的意義がある、との回答がなされた。第五に、雌マウスの血清エストラジオール濃度の測定においては性周期を考慮すべきであった、StAR欠損/hpg雄マウスに投与する外来性性腺刺激ホルモンとしてはヒト絨毛性性腺刺激ホルモンが適当であった、とのコメントがなされた。

以上、本研究はさらに検討すべき課題はあるものの、StAR欠損下で副腎皮質・性腺に生ずる脂肪滴蓄積の機序の一部を解明した点で極めて有意義な基礎研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄  
産婦人科学 吉村 泰典 医化学 末松 誠  
産婦人科学 青木 大輔  
学力確認担当者: 北島 政樹、吉村 泰典  
審査委員長: 吉村 泰典

試問日: 平成17年 7月 8日