

〈8〉高齢閉経時における皮膚局所の性ステロイド合成を介した概日時計による肌機能制御機構

Circadian regulation of sex steroids in aged skin after menopause

京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻システムバイオロジー分野 土居 雅夫

皮膚はヒトにおいて最も強靱な概日時計機能をもつ臓器の1つである。また皮膚は、性ステロイドの産生器官でもあり、特に、閉経後の女性にとって皮膚で産生されるステロイドは重要な性ステロイドの供給源となる。このような中、我々は、時計遺伝子によって制御される新規のステロイド合成律速酵素 3β -HSD を見出し、それが副腎皮質のアルドステロン産生細胞と皮膚の性ステロイド産生器官である皮脂腺に特異的に発現することをヒトおよびマウスにおいて見出した (Nat Med, 2010; Mol Cell Endocrinol, 2014; J Clin Endocrinol Metab, 2014; Mol Cell Endocrinol, 2015)。またさらに本酵素の発現調節機構を詳しく調べ直した結果、本酵素は時計遺伝子によって制御されるだけでなく、核内オーファン受容体 NGFIB を介して刺激選択的な制御を受けることも明らかにした (Mol Cell Biol, 2014; Endocr J, 2015)。重要なことに、ヒトの皮膚皮脂腺細胞にもこの NGFIB が時計遺伝子とともに発現することを我々は示した (J Invest Dermatol, 2009; J Steroid Biochem Mol Biol, 2014)。皮膚に内在する概日時計は、周期的な環境変化（紫外線や乾燥の変動）にさらされる皮膚が外部環境に適応するための必須の機構と考えられる。我々が見出した 3β -HSD の発現制御をさらに見極めることによって皮膚の重要な環境適応機構の一端が明らかになる可能性がある。

参考文献

1. Yarimizu D, Doi M, Ota T, and Okamura H. Stimulus-selective induction of the orphan nuclear receptor NGFIB underlies different influences of angiotensin II and potassium on the human adrenal gland zona glomerulosa-specific 3β -HSD isoform gene expression in adrenocortical H295R cells. *Endocr. J.* 62: 765-776, 2015
2. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Satoh F, Ono Y, Felizola SJ, Ise K, Maekawa T, Takeda K, Katsu K, Fujishima F, Kasajima A, Watanabe M, Arai Y, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Doi M, Okamura H, and Sasano H. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in human aldosterone-producing adenoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 408: 205-212, 2015
3. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJA, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, and Sasano H. Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and

pathological conditions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144: 268-279, 2014

4. Ota T, Doi M, Yamazaki F, Yarimizu D, Okada K, Murai I, Hayashi H, Kunisue S, Nakagawa Y, and Okamura H. Angiotensin II triggers expression of the adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 β -HSD isoenzyme through de novo protein synthesis of the orphan nuclear receptors NGFIB and NURR1. *Mol. Cell. Biol.* 34: 3880-3894, 2014
5. Doi M, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H, and Okamura H. Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99: 257-262, 2014
6. Yamamura K, Doi M, Hayashi H, Ota T, Murai I, Hotta Y, Komatsu R, and Okamura H. Immunolocalization of murine type VI 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the adrenal gland, testis, skin, and placenta. *Mol. Cell. Endocrinol.* 382: 131-138, 2014