

ステロイドホルモン産生不全に関する分子内分泌学的解明

菅原 照夫

北海道大学医学部分子生化学講座

背景・目的

ステロイドホルモン合成の第一段階は、コレステロールが側鎖切断酵素によりプレグネノロンに変換されることから始まる。近年、下垂体ホルモンの刺激により急速に出現する30kDaのリン酸化蛋白質pp30がマウスライデッヒ細胞より精製され、Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) proteinと名づけられた。StAR蛋白質はステロイドホルモン産生の律速段階を形成するが、その発現の制御については未だ不明である。そこで本研究では、StAR蛋白質の発現を分子生物学的に解明し、さらにはステロイドホルモンの産生不全の成因を明らかにすることを研究目的とした。

内容方法

StAR遺伝子プロモーター領域のDNA解析の結果、ステロイド水解酵素の発現を調節している転写因子steroidogenic factor-1 (SF-1) あるいはAd4BPの結合部位を認めた。SF-1は核レセプターであるが、リガンドは固定されていないorphan rectorである。そこでSF-1のco-factorの同定を試みた。イーストのtwo-hybridシステムの系でクローニングをした。クローニング遺伝子をSF-1と共導入してStAR遺伝子プロモーター活性を測定した。

結果成果

SF-1転写因子と結合する遺伝子を得ることに成功した。結合遺伝子クローンすべてをサブクローニングし、そのシーケンスを決定した。陽性クローンの中にsteroid receptor coactivator-1 (SRC-1) 様の蛋白質クローンを得ることに成功した。SF-1のco-factorと考えられた。Y-1細胞にcDNAを遺伝子導入した結果、StARプロモーター活性は容量依存的に阻害された。

今後の展望

クローニングされた遺伝子の機能を明らかにし、ステロイドホルモン合成系の関与の解析を行う。さらに、黄体機能不全患者におけるクローニング蛋白質の変異を健常者と比較し、ステロイドホルモン産生不全の成因の解明を行う。