

審査の結果の要旨

氏名 日田安寿美

本研究はゴールデンハムスターのハーダー腺における脂質組成の雌雄差を制御する因子ならびに雌雄差のメカニズムを明らかにするために、分枝鎖アミノ酸のトレーサー実験と、分枝鎖アミノ酸の異化過程に作用する酵素の活性とアンドロジェンによる制御の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ハムスターのハーダー腺は脂質を活発に合成する組織で、肝臓、心臓、脳に比べて高い効率で分枝鎖アミノ酸の代謝産物を脂肪酸合成に利用していた。この点では、雌雄差は認められなかった。
2. ゴールデンハムスターのハーダー腺では分枝鎖アミノ酸の異化経路が雌雄で異なり、その代謝産物を雄では直鎖脂肪酸とコレステロールの生合成に利用し、雌では分枝鎖脂肪酸の合成に利用していることを明らかにし、この結果から雄の腺ではアセチル-CoAやプロピオニル-CoA、雌の腺ではイソブチリル-CoA、2-メチルブチリル-CoA、イソバレリル-CoAをそれぞれプライマーとして利用していることが示された。
3. この腺における分枝鎖アミノ酸の代謝の違いは、分枝鎖アミノ酸の脱分枝反応を触媒する isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) と short / branched chain acyl-CoA dehydrogenase (SBCAD) の活性の違いに起因し、雄の腺では活性が高く、雌では低いことが示された。

4. この腺におけるIVDとSBCADの活性は雄を去勢すると低下し、アンドロジェン剤により活性が誘導され、アンドロジェン受容体に結合して効果を示す抗アンドロジェン剤により阻害されることから、アンドロジェン受容体を介した酵素活性の誘導機構の存在が示された。
5. 以上で得られた知見を応用し、この腺の分泌脂質の組成を調べることで、アンドロジェンおよび抗アンドロジェン剤が生体に及ぼす効果をモニターする系を考案した。雄を去勢すると雌型の組成に変化し、この動物にテストステロンを投与すると雄型の組成に変化した。また、去勢した雄にテストステロンと抗アンドロジェン剤であるフルタミドを同時投与したところ、テストステロンによる効果を阻害する様子が観察された。この方法は薄層クロマトグラフィーを用いた簡便なモニター系であり、14日間という比較的短期間で薬剤の効果を調べることができ、生殖器への直接的な影響を同じ動物から調べることが可能であることから、創薬時に薬剤の効果をスクリーニングする系として有用であることが示された。

以上、本論文はゴールデンハムスターのハーダー腺の脂質組成に雌雄差が生じるのはこの腺における分枝鎖アミノ酸の異化経路が異なるためであること、その原因となるIVDおよびSBCADの活性が種特異的かつ臓器特異的にアンドロジェンにより制御されていることを明らかにし、IVDとSBCADの特異的な活性の誘導機構を応用したモニター系を考案して示した。本研究は脂肪酸合成過程の制御機構の解明と、IVDおよびSBCADのアンドロジェンによる発現機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。