

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 岡 真太郎

〔題名〕

Role of heat shock factor 1 in conserving cholesterol transportation in Leydig cell steroidogenesis via steroidogenic acute regulatory protein

(ライディッヒ細胞のステロイド合成における熱ショック転写因子1の役割；StARタンパク質を介するコレステロール輸送の保護)

〔要旨〕

細胞は、温熱ストレスにさらされると熱ショック転写因子1(HSF1)を介する熱ショックタンパク質(HSF1)の誘導によって適応しようとする。精巣においてHSF1は精子形成の品質管理を担っているが、ライディッヒ細胞のステロイド合成における役割は不明である。今回、我々はマウスライディッヒ細胞における慢性的な温熱ストレス条件下でのHSF1の役割を検討した。HSF1KOマウスとWTマウスの停留精巣マウスを作成し、1-4週間後に精巣を摘出した。ミトコンドリアへのコレステロール輸送タンパク質であるStAR(steroidogenic acute regulatory protein)とTSPO(translocator protein)、精巣のステロイド合成酵素であるCYP11A1、 3β -HSD、CYP17A1の発現をウエスタンブロット法にて調べた。停留精巣導入後、いずれのマウスでもStARタンパク質が特異的に減少した。WTマウスではStARタンパク質の発現は改善したが、HSF1KOマウスでは改善しなかった。StAR mRNAは減少しておらず、HSF1はStARタンパク質の翻訳後調節に関与していた。WTマウスの細胞質HSP110とHSP27およびミトコンドリアHSP60が、HSF1KOマウスでは誘導されなかった。StARタンパク質の減少と一致して、HSF1KOマウスのライディッヒ細胞には脂肪滴が異常に蓄積し、テストステロン産生を促進するhCG刺激下で血清テストステロン値の低下を認めた。以上の結果は、HSF1が温熱ストレス条件下でStARタンパク質を介するコレステロール輸送を維持すること示している。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1494 号	氏 名	岡 真太郎
論文審査担当者	主査教授	森 田 晃	
	副査教授	中 井 章三	
	副査教授	松 山 泰 泰	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Role of heat shock factor 1 in conserving cholesterol transportation in Leydig cell steroidogenesis via steroidogenic acute regulatory protein (ライディッヒ細胞のステロイド合成における熱ショック転写因子 1 の役割 ; StAR タンパク質を介するコレステロール輸送の保護)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Role of heat shock factor 1 in conserving cholesterol transportation in Leydig cell steroidogenesis via steroidogenic acute regulatory protein (ライディッヒ細胞のステロイド合成における熱ショック転写因子 1 の役割 ; StAR タンパク質を介するコレステロール輸送の保護)			
掲載雑誌名 Endocrinology 第 158 巻 第 8 号 P. 2648-2658 (年 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景と目的】 細胞は、温熱ストレスにさらされると熱ショック転写因子 1 (HSF1) を介する熱ショックタンパク質 (HSP) の誘導を介して適応しようとする。精巣において HSF1 は精子形成の品質管理を担っているが、ライディッヒ細胞のステロイド合成における役割は不明である。今回、我々はマウスのライディッヒ細胞における慢性的な温熱ストレス条件下での HSF1 の役割を検討した。</p> <p>【方法】 HSF1 ノックアウト (KO) マウスと野生型 (WT) マウスの停留精巣マウスを作成し、1~4 週間後に精巣を摘出した。ミトコンドリアへのコレステロール輸送タンパク質である StAR (steroidogenic acute regulatory protein) と TSP0 (translocator protein)、精巣のステロイド合成酵素である CYP11A1、3β-HSD、CYP17A1 の発現をウエスタンブロット法にて調べた。</p> <p>【結果と考察】 停留精巣導入後、いずれのマウスでも StAR タンパク質が特異的に減少した。WT マウスでは StAR タンパク質の発現は改善したが、HSF1KO マウスでは改善しなかった。StAR mRNA は減少しておらず、HSF1 は StAR タンパク質の翻訳後調節に関与していることが分かった。WT マウスでは細胞質 HSP110 と HSP27 およびミトコンドリア HSP60 が誘導されたが、HSF1KO マウスでは誘導されなかった。StAR タンパク質の減少と一致して、HSF1KO マウスのライディッヒ細胞には脂肪滴が異常に蓄積し、テストステロン産生を促進する hCG 刺激下で血清テストステロン値の低下を認めた。</p> <p>【結語】 以上の結果は、HSF1 が温熱ストレス条件下でステロイド合成酵素の律速段階である StAR を介するコレステロール輸送を維持すること示している。</p>			
本論文は、熱ショック転写因子 1 (HSF1) がステロイド合成に関与することを初めて示した報告であり、学位論文として価値あるものであると認められた。			