

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2267 号

Omega-6 highly unsaturated fatty acids in Leydig cells facilitate male sex hormone production

オメガ 6 高度不飽和脂肪酸のライディッヒ細胞における男性ホルモン産生の促進作用

李 慶賢 (り けいけん)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

分子内に二重結合を 3 つ以上有する高度不飽和脂肪酸 (highly unsaturated fatty acid, HUFA) は、生体膜脂質の構成成分として膜の流動性や膜結合タンパク質の局在を調節することで様々な細胞機能に寄与し、生体の恒常性の維持や健康に深く関わる。これまでの研究から、哺乳類の精巣には  $\omega$ 6 系 HUFA が他臓器よりも非常に多く存在することが知られているが、それを形成する分子機構や機能の詳細については不明な点が多い。HUFA は一般的に、必須脂肪酸 (リノール酸や  $\alpha$ -リノレン酸) から主に肝臓で合成され、血流を通して全身に運ばれると考えられていた。

一方、肝臓以外の臓器や細胞における局所的な HUFA 合成についてはよく分かっていなかった。そこで筆者たちは、必須脂肪酸からの HUFA 合成に必須である  $\Delta$ 6 不飽和化酵素 FADS2 に着目し、抗 FADS2 ポリクローナル抗体を作製し、様々な組織で FADS2 の免疫組織染色を行った。予想された通り肝臓では FADS2 が高発現していたが、それに加えて、男性ホルモンの産生を担う精巣ライディッヒ細胞において著しく高い FADS2 発現を見出した。このことから、局所的な HUFA 合成がステロイドホルモンの合成に重要な働きを担う可能性が考えられた。そこで、誘導体化法によりステロイドホルモンを高感度で一斉定量可能な質量分析系を構築し、マウスライディッヒ細胞株 MA-10 細胞に FADS2 阻害剤である SC-26196 を添加したところ、ステロイド産生が大幅に減少することを発見した。また、FADS2 阻害剤によるステロイドホルモン減少がアラキドン酸と  $\omega$ 6 ドコサペンタエン酸などの  $\omega$ 6 系 HUFA の添加により回復することを見出した。FADS2 欠損マウスの精巣から単離したライディッヒ細胞でも同様にステロイドホルモンの減少が見られ、 $\omega$ 6 系 HUFA の経口投与で回復した。以上のことから、 $\omega$ 6 系 HUFA がステロイド産生に深く関わるということが分かった。また、酵素学的解析の結果、 $\omega$ 6 系 HUFA を含むコレステロールエステルが酵素ホルモン感受性リパーゼ (HSL) による切断を受けやすく、ステロイドホルモンに効率的に変換される可能性を見出した。