

アンドロゲンとその標的因子による中枢性肥満と動脈硬化の制御の分子メカニズム

名和田 新 (九州大学 医学研究院 特任教授)

【概要】

私達は長年、アンドロゲン受容体 (AR) 作用機構やアンドロゲン不応症の分子生物学的研究で多くの成果をあげてきた。また、アンドロゲンのメタボリックシンドローム (MS) や動脈硬化における意義は不明の点が多いが、最近、AR ノックアウト (ARKO) マウス (東京大学加藤茂明教授提供) が呈する晩発性肥満の機序について、脂肪代謝異常と同時にエネルギーバランスの異常によることを明らかとした。本研究では、アンドロゲンのテストステロン (T) と DHEA の MS や動脈硬化における意義を明らかにする目的で主に以下の3点について研究を行なう (1) エネルギーバランスの中枢性調節機序におけるアンドロゲンの意義を、ARKO マウスの解析を通じて明らかにし、AR の新たな標的遺伝子を探索する。(2) 前立腺には増殖作用を示さず、抗肥満作用を有する SARM (selective androgen receptor modulator) の開発をめざす。(3) 私達は 副腎性アンドロゲンの dehydroepiandrosterone (DHEA) により誘導される新規の P38 特異的 phosphatase, DHEA-enhanced dual specificity protein phosphatase (DDSP) を単離同定した。DDSP 過剰発現マウスにおいて認められる DDSP の抗肥満作用の機序を解明し、DDSP を標的とした創薬開発をめざす。

【期待される成果】

in vivo におけるアンドロゲンの作用は、アンドロゲン自身の作用か、エストロゲンへの転換を介した作用であるのか、明確ではないが、ARKO マウスでは AR を介した内因性アンドロゲン作用が完全に遮断されるため、内因性アンドロゲンと MS や動脈硬化の関連性についてかなり明確な研究成果が期待出来る。また、性行動以外の AR の新しい脳内作用として視床下部のエネルギー調節に関与する既知あるいは未知の分子とのシグナル相互作用を解明できる可能性がある。また、本研究を通じて、新たな生活習慣病治療薬剤の開発 (SARM, DDSP 誘導剤) につながる可能性がある。

【関連の深い論文・著書】

Fan W, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H: Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* 54: 1000-1008, 2005
Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, Yanase T, Takayanagi R, Nomura M, Nawata H: Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript. *Biochem Biophys Acta* 1728: 84-94, 2005

【研究期間】 平成 17 ~ 19 年度

【研究経費】 74,100,000 円

【ホームページ】 http://www.med.kyushu-u.ac.jp/intmed3/general_1.html