

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の短期促進効果 ——P-450_{SCC}への基質コレステロール供給機構——

柳橋和利

ACTHの副腎皮質ホルモン産生促進作用(短期促進効果)は、コレステロール側鎖切断酵素(P-450_{SCC})への基質コレステロールの供給度により律速されている。この段階には、代謝回転の速い蛋白質性因子の生成が必須であると考えられており、その実体の解明は25年来の夢であった。最近、筆者らが単離・同定したエンドゼピンは、本因子の有力候補であるばかりでなく、これまでまったく独立した研究テーマであった「ステロイドホルモン産生」、「神経ステロイド」と「末梢性ベンゾジアゼピンレセプター」を一気に結びつけるきっかけにもなった。

はじめに 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の副腎皮質に対する作用は、数分の lag time のあとに発現する、いわゆる tropic (刺激)作用としての糖質コルチコイド(GC)産生促進作用(短期効果)と、数時間～日の単位で発現する trophic (栄養)作用(長期効果)に大別される。後者は、レセプターの合成やステロイド生合成酵素の誘導などを伴うもので、副腎皮質組織の機能維持・増殖に重要である。これらの点に関しては優れた総説など¹⁻⁴⁾があるので、そちらを参照いただくとして、本稿では前者に焦点を絞って論じることとする。

図1に示すように糖質コルチコイドは、コレステロール(Chol)を前駆物質とし、3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素・イソメラーゼによる反応段階を除き、シトクローム P-450 のモノオキシゲナーゼ反応による水酸化により生合成される⁵⁾。この生合成過程の律速段階は、Chol からプレグネロンに変換されるいわゆる Chol 側鎖切断の段階であり⁶⁾、この反応を触媒する酵素である P-450_{SCC} はミトコンドリア内膜に局在している⁷⁾。一方、P-450_{SCC} による Chol 側鎖切断活性は基質である Chol の供給度により律速されることはよく知られている^{5,8)}。このため、ACTH は細胞膜上の特異的なレセプ

ターとの結合を介し⁹⁾、図2に示すような作用機序で情報をミトコンドリア内膜に伝達し、その短期促進効果を発現すると考えられている。個々の段階に存在する問題点に関しては後で詳しく述べるが、このなかでも中心的な研究課題は、ミトコンドリア内膜への Chol の供給を促進する蛋白質性因子の実態を解明することである⁵⁾。

最近、筆者らにより、その候補物質のひとつがエンドゼピンと同定され、さらにその作用が末梢性ベンゾジアゼピンレセプターを介するものであることが明らかにされるに及び¹⁰⁾、GABA_A レセプターのもう一方の調節因子として研究が進められていた神経ステロイドの産生調節の機序とのかかわりについても関心が集まっている。誌面の許す範囲でこの点についても論述することにする。

I. ACTH による副腎皮質ホルモン産生促進の機構

1. ACTH レセプターと細胞内情報伝達の機構

ACTH は、副腎皮質束状層の細胞表面に局在する特異的なレセプターとの結合を介し、細胞内情報伝達物質

Kazutoshi Yanagibashi, 持田製薬(株)富士中央研究所(〒412 静岡県御殿場市神場字上ノ原 722) [Fuji Central Research Laboratory, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Jimba-aza-Uenohara, Gotenba, Shizuoka 412, Japan]

Short-term Stimulatory Effect of ACTH: Mechanism of Substrate Cholesterol Supply to P-450_{SCC}

[Key word] 【ACTH】【P-450_{SCC}】【ステロイド産生調節】【エンドゼピン/DBI】

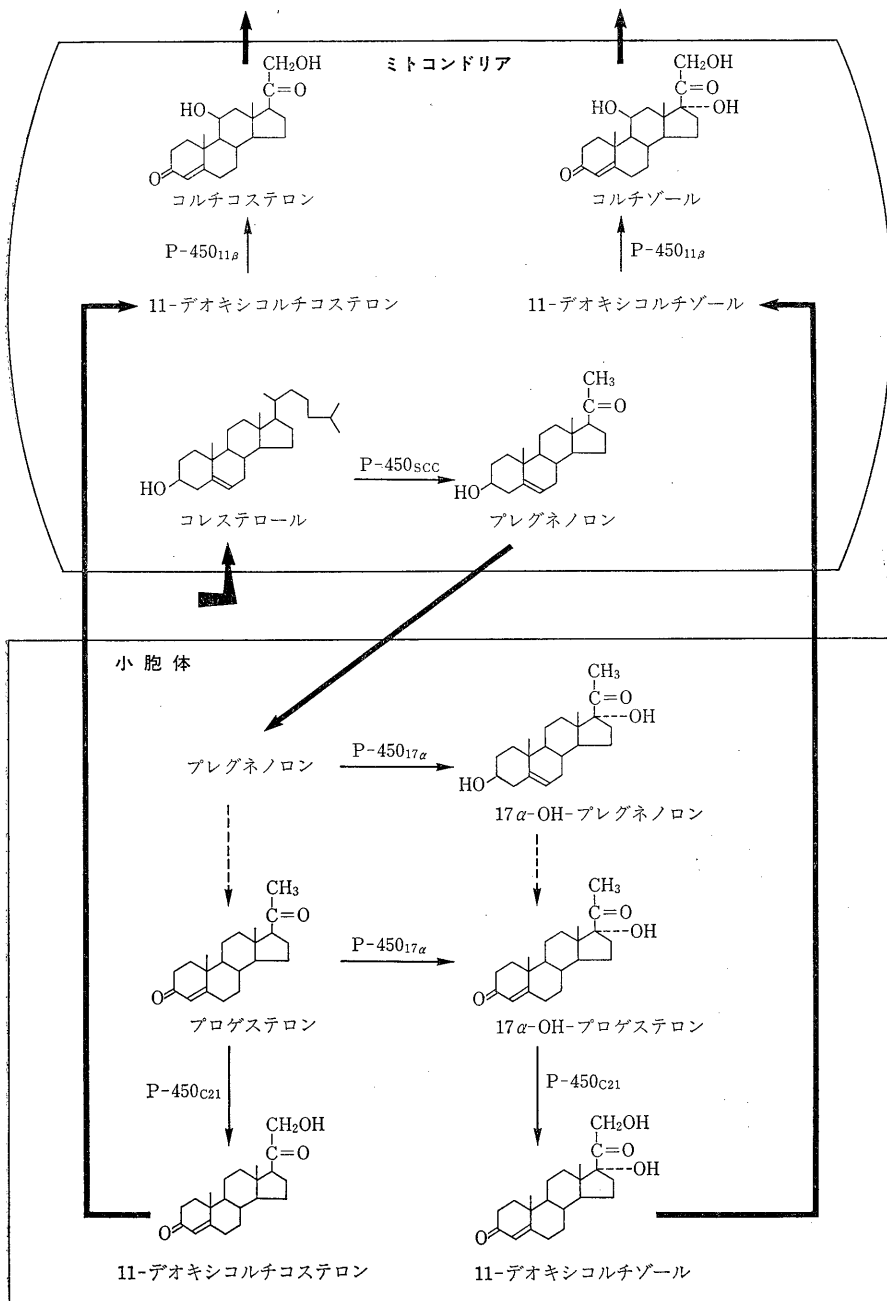


図 1. 糖質コルチコイド生成の代謝過程

細い矢印は代謝経路を、太い矢印はミトコンドリア膜間およびミトコンドリア・小胞体間の移行段階を、破線矢印は 3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素・イソメラーゼによる反応段階をそれぞれ示す。

を増加させる¹¹⁾。この伝達物質として cAMP は有名である¹²⁾。すなわち、レセプターとの結合により GTP 結合性蛋白質 (G_s) を介したアデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内 cAMP 量が増大する。増加した cAMP

は cAMP 依存性蛋白質キナーゼ (Aキナーゼ) を活性化し、その結果としてコレステロールエステラーゼ活性の亢進と蛋白質性因子生成の促進を惹起すると考えられている⁵⁾。

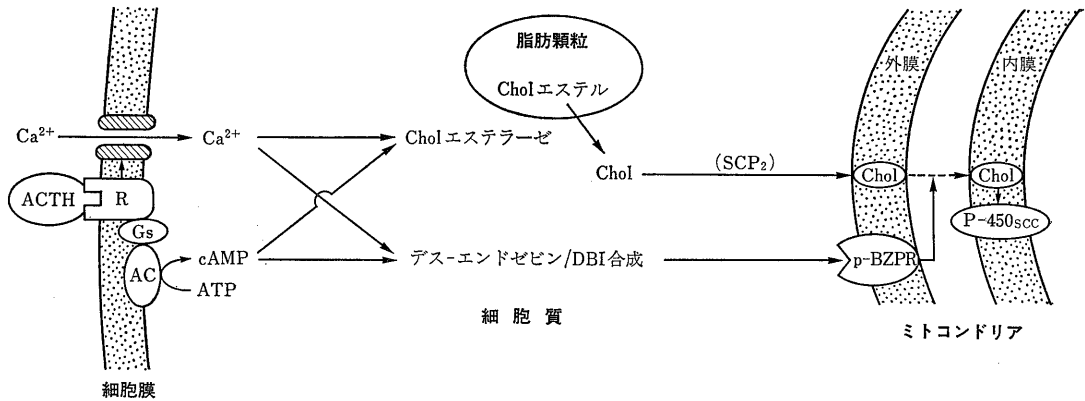


図 2. ACTH の副腎皮質ホルモン産生調節機序

R: ACTH レセプター, Gs: GTP 結合性蛋白質, AC: アデニル酸シクラーゼ, DBI: ジアゼパム結合阻害因子, p-BZPR: 末梢性ベンゾジアゼピンレセプター。

しかしながら、生理的血中濃度範囲内の ACTH (100 pM 以下) では、充分なコルチコイド産生が惹起されるにもかかわらず、有意な cAMP 量の増加は起こらず、細胞内 cAMP の増加が明確に認められるには生理的濃度をはるかに越える大量 (10~50 倍) の ACTH を必要とするなど、ACTH のコルチコイド産生および cAMP 産生に対する用量-反応曲線には顕著な解離が認められている¹³⁾。このため、cAMP 以外にも細胞内情報伝達物質としての候補が考えられている。その例として、 Ca^{2+} ¹⁴⁾、イノシトール三リン酸 (IP_3)¹⁵⁾、ジアシルグリセロール (DG)¹⁶⁾ などがあげられている。cAMP を含めこれらの伝達物質は、それぞれ単独あるいは相互に密接に関連しあいつながら ACTH の情報伝達に重要な役割を果たしていると考えられているが、いまだ決定的な結論は得られていない。この問題を解決する有力な方法のひとつは、レセプターを精製し、その機能を解析することである。

ところで、遺伝子工学の発達も相まって、ペプチドホルモンに対するレセプターの構造解析は、ACTH とともに非常に困難とされていたアンジオテンシン II レセプターのクローニングにも成功し¹⁷⁾、現在ほとんどが完了しているといってよい状況である。唯一、ACTH レセプターだけが、アミノ酸配列はもちろんのこと、分子量すら見当がつかないという現状である。その理由は、①レセプターが不安定である、②生物活性の高いラベル ACTH を作製することが困難である、③結合親和性の異なる少なくとも 2 種類の結合部位が存在し、それぞれ異なった生理機能を有している可能性がある、などがあげられている¹⁸⁾。最近になって、アフリカツメガエルの

卵母細胞を用いた発現系で ACTH レセプターをコードすると考えられる 1.1~2.0 kb の mRNA が見いだされたという報告があり¹⁹⁾、解決に向け一歩近づいた感があるが、一日も早い解明が待たれている。

2. 細胞質内コレステロールの動態

前述したように、ステロイドホルモン合成経路の律速段階の酵素は、ミトコンドリア内膜に局在する Chol 側鎖切断酵素 (P-450_{scc}) であり、この酵素の活性は全面的に基質である Chol の供給度により律速されている^{5,8,20)}。しかしながら、ミトコンドリアに存在する基質として利用可能な Chol 量は、ACTH で刺激されたのち、数分で枯渇してしまう程度のものである。したがって、継続的に反応が進行するためにはミトコンドリア外の Chol プールから持続的な Chol の供給が必須の条件になる^{5,21)}。このため、ミトコンドリア外、すなわち細胞質内での Chol の動態を明らかにすることは、ACTH の短期効果を解明するうえで非常に重要である (図 2)。

通常、副腎皮質への Chol の供給は血行性リポ蛋白質 (LDL) により行なわれているが²²⁾、余剰な Chol はエステル化酵素 (Acyl-CoA Chol Acyl Transferase; ACAT) により Chol エステルの形に変換され、常に一定レベルの Chol が細胞質内の脂肪顆粒に貯蔵されるように調節されている²³⁾。ACTH の刺激により短時間内に大量の Chol が要求された場合には、この脂肪顆粒中の Chol エステルが遊離型 Chol に加水分解されミトコンドリア外 Chol の供給源として主要な役割を果たすことはよく知られている²⁴⁾。この際、ACTH は cAMP の生成を介して A キナーゼを活性化することによりコレステロールエ

ステラーゼ活性を亢進し、脂肪顆粒からの遊離型 Chol の放出を促進すると一般的に考えられている^{5,25)}。最近、コレステロールエステラーゼの本体が、分子量 84 K のホルモン感受性リパーゼであることが明らかにされたことから、さらに詳細な活性調節の機構が明らかになると思われる²⁶⁾。

ACTH の短期効果において、これらの Chol エステルの加水分解を介する系は、ラットのように大量の脂肪顆粒を有する動物種ではかなり長時間の供給源として役割を果たすと考えられているが、ハムスターのように脂肪顆粒をほとんど持たない動物種では、1時間程度の供給源としてしか働かないことも知られている。このため、この系以外にも Chol の *de novo* 合成系、血行性 LDL

由来の Chol のリソソームを介する供給系なども重要な役割を果たすと考えられている²⁷⁾。ヒトやウシなどは組織学的にも酵素的にも両者の中間的な存在であるが、動物種によりこのような多様性が存在する意義に関しては不明である。

脂肪顆粒から放出された遊離型 Chol は、ステロールキャリア蛋白質 2 などの細胞質内における移送蛋白質を仲介としてミトコンドリア外膜までは速やかに移行すると考えられている^{5,28)}。後述するように、それ以降のミトコンドリア内での Chol の移送、すなわち外膜から内膜への移行は厳密に制限されており、この段階に代謝回転の速い何らかの蛋白質性因子が関与することが推定されている^{20,29,30)}。

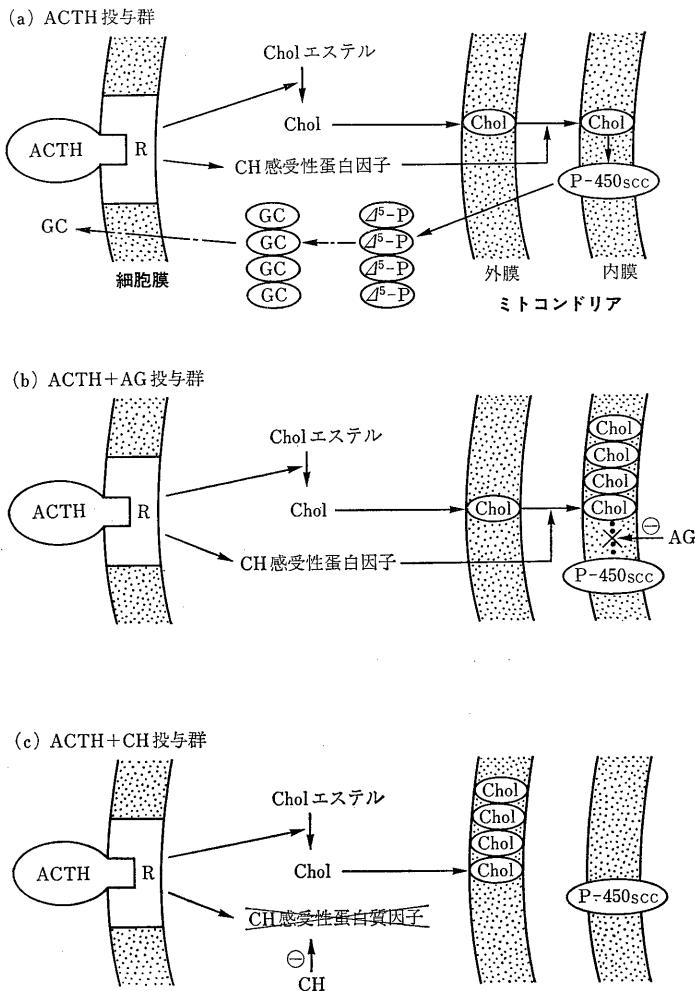


図 3. CH 感受性蛋白質因子の役割

R: ACTH レセプター, GC: 糖質コルチコイド, Δ^5 -P: プレグネノロン, AG: アミノグルテチמיד, CH: シクロヘキシミド。

3. 蛋白質性因子の役割とその実体の解明

ACTH の短期効果が、シクロヘキシミド (CH) などの蛋白質合成の阻害剤により即時にかつ完全に抑制されるという事実から、代謝回転の非常に速い何らかの蛋白質性因子が参画する可能性が古くから推定されている^{1,31)}。この因子の役割を明らかにすることは、大げさな言葉で言えば ACTH の作用機序の大部分を解明するということであり、当然ながら、多くの研究者の関心がこのテーマに集中することになった。以下、筆者らの実験成果を中心にこの蛋白質性因子の役割が解明されるに至った経緯について概説する^{20,32)} (図 3)。

ラットに、ACTH と P-450_{sc} の特異的阻害剤のアミノグルテチミド (AG) をともに投与すると、P-450_{sc} が阻害されるために、完全に糖質コルチコイドの産生は抑制される。このとき、副腎組織からミトコンドリアを取り出し、その Chol 含量を測定すると有意に増加しているのが認められる (図 3b)。これに対して、阻害剤なしに ACTH のみを投与した場合には、当然ながら糖質コルチコイドの産生は著しく亢進される。しかし、このときにはミトコンドリア内に有意な Chol の蓄積は認められない。これらの結果は、ミトコンドリアへの Chol 供給の促進が ACTH の主要な役割であることを示しているとともに、P-450_{sc} への Chol の供給速度とその代謝速度とは常に一致するよう巧妙に調節されており、供給された Chol は基質として速やかに利用されることを示唆している (図 3a)。

同様な実験を ACTH と CH の共存下で行なうと、糖質コルチコイドの産生は完全に阻害されるが、やはりミトコンドリアの Chol 含量の有意な増加が観察される (図 3c)。これらの結果は、CH により蛋白質合成が阻害される条件下でも、ACTH によるミトコンドリアへの Chol の移送はまったく正常に進行し、少なくともこの段階には CH 感受性部位が存在しないことを意味している。すなわち、CH 感受性蛋白質性因子の作用部位は、ミトコンドリアの「外」ではなく「内」にあることが示唆される。

これらの実験で得られた Chol に富んだ副腎皮質ミトコンドリアを、さらに外膜と内膜に分離し、それぞれの Chol 含量を測定してみると、非常に興味ある事実が明らかになった。すなわち、AG を投与したラット群では内膜に、CH を投与したラット群では外膜に、それぞれ Chol の蓄積が認められた (図 3 参照)。これらの結果は、CH 感受性蛋白質の作用部位が、ミトコンドリア外膜から内膜への Chol の移行段階であることを示唆してい

る。このステップでの詳細な作用機序に関しては後で詳しく述べるとして、次項ではこの蛋白質性因子の実体に迫る目的で、現在まで報告されている代表的な候補にあげられる因子について紹介する。

4. CH 感受性因子

CH 感受性因子として最低限保有すべき基準としては、①CH に感受性であり、代謝回転が非常に速い、②ミトコンドリア内、とくに外膜から内膜への Chol の移送に必須である、③ACTH あるいはその細胞内情報伝達物質に依存して生成量が調節される、④因子の生成量とコルチコイド産生とが時間的にも量的にも平衡して推移する、⑤外因的にミトコンドリアに添加した場合、濃度依存的にプレグネロン産生の増大が惹起される、⑥ステロイド産生臓器に特異的に産生調節される、などがあげられる。これらの条件を満たす候補因子として、以下のものが考えられている。

A. ステロールキャリア蛋白質 2 (SCP₂)

1983 年に Vahouny らにより脂肪顆粒からミトコンドリアへの Chol の移送を促進する因子として報告された²⁸⁾。その後 *in vitro* の実験系で精製した SCP₂ を外因的にミトコンドリアに添加すると、プレグネロンの産生が亢進し、その作用部位がミトコンドリア外膜から内膜への Chol の移送段階にあることも明らかにされた³³⁾。しかしながら、この因子の生成が高まるには比較的長時間 (1~2 日程度) の ACTH 感作が必要で、糖質コルチコイド産生の促進効果が発現するような短時間内 (1~2 時間) では量的に変動しないことが明らかになるに従い、SCP₂ の生理機能として、前述したように脂肪顆粒からミトコンドリアへの Chol 移送が主要な役割であると考えられるようになった³⁴⁾。

B. ステロイドホルモン産生活性化蛋白質 (steroidogenesis-activator protein ; SAP)

1983 年に Pedersen らによりラット副腎の酸抽出液中から、プレグネロン産生を濃度依存的に促進する 2.2 K のペプチドとして単離・精製された³⁵⁾。その後、量的な制約からラット H-540 ライディヒ細胞腫より SAP と同様の活性を示すペプチド (3.2 K) が分離され、アミノ酸配列が決定された³⁶⁾。このペプチドは CH 感受性因子としての条件をほとんど満たしていることから CH 感受性因子である可能性を認める研究者もいるが、以下の点でまだ未解決の問題が残されている。すなわち、免疫プロットを用いてこのペプチドの前駆体を検索すると、熱ショック蛋白質の一種として知られている

82 K のグルコース調節性蛋白質 (glucose regulated protein 78 ; GRP 78) であり, ステロイド産生臓器特有のものではなく, 生体内のいたるところに発現している蛋白質であった³⁷⁾。SAP はこの GRP 78 の C 末端部分のアミノ酸配列と同一であるため, その臓器特異性を議論する場合, ステロイド産生臓器でのみ C 末端部の切り出し, すなわち GRP 78 から SAP の変換が起こるということで説明されている³⁸⁾。しかし, この変換機構の詳細ならびにこの段階における CH 感受性の機序についても不明な点が多い。

C. ミトコンドリア・リン酸化蛋白質 (mitochondrial phosphoprotein ; PP30*)

1983 年に Orme-Johnson らにより, ラットおよびヒト副腎皮質細胞中で ACTH に対して用量依存的に増加し, CH により産生阻害される 28 K のリン酸化蛋白質として見いだされた³⁹⁾。この蛋白質は, ミトコンドリアに局在しており, かつステロイド産生臓器に特異的に認められるため興味もたれているが⁴⁰⁾, 以下の2つの問題点が指摘されている。(1) リン酸化蛋白質の存在が二次元電気泳動上でしか捉えられておらず, その実体に関して分子量や等電点以外は不明な点が多い。(2) ACTH により数分以内に生成が高まるが, 分解が比較的緩やかで, ACTH 効果が消失してもなおかなりの期間ミトコンドリアに存在する。

最近, 代謝回転の速い (半減期が約 3~4 分) PP 37 (37 K, pI=約 7.1) と PP 32 (32 K, pI=約 6.4) の2つの前駆体蛋白質が見いだされたことで, (2) の問題点に関して以下の説明が補足されている⁴¹⁾。まず代謝回転の速い PP 37 が CH 感受性的に生成され, これが Chol の外膜から内膜への移送に促進的役割を果たす。内膜に到達した PP 37 は即座にマトリックスに局在しているプロテアーゼにより, Chol の移送機能をもたない PP 32 へと変換されたのち, PP 30 へと変換され, 内膜の構成蛋白質として比較的長い時間保持される。この結果が (2) の矛盾を生じる原因となっているというのである。いずれにしても, このリン酸化蛋白質の実体が一日も早く解明され, この仮説が実証されることを期待したい。

D. デス-エンドゼピン (des-endozepine)/ジアゼパム結合阻害因子 (diazepam binding inhibitor ; DBI)

1988 年に筆者らにより, CH 感受性因子としての基準

を満たすペプチド (8.2 K) としてウシ副腎皮質束状層より単離・精製された³²⁾。当初, 電気泳動上の移動度から 8.2 K と命名したが, のちにアミノ酸配列が明らかになり, デス-エンドゼピンと名称を変更した¹⁰⁾。Costa らは, DBI を呼称として用いており, 用語上混乱をきたしている⁴²⁾。

デス-エンドゼピンは以下の性質を示す^{10,32,43)}。(1) エンドゼピンの C 末端の2つのアミノ酸残基 (-Gly-Ile) を欠失し, 分子量は 9.7 K, 等電点 6.5, リジン含量が高く (約 18%), システインを含まない。(2) 副腎皮質ミトコンドリアに Chol とともに添加すると, 内膜の Chol 含量を有意に増大させる。(3) 同様に P-450_{SCC} と Chol との結合量を著増させる。(4) 濃度依存的にプレグネノロンの産生を亢進する。(5) Chol を蓄積させたミトコンドリア外膜と正常 Chol 含量の内膜をそれぞれ調製し, 両者を混合すると, この因子を添加した場合のみ外膜から内膜への Chol の移行が惹起される。(6) ACTH により短時間内にこの因子の産生亢進が起こり, CH により抑制される。しかし, Krueger らは短時間内でのこの因子の変動に否定的な報告を行なっている⁴⁴⁾。この原因としては, エンドゼピン様免疫活性は安静時にも常に一定量が細胞内に存在しており, ACTH に感作されるとその量に付加して増大するという性質を示すので, 新たな生成亢進効果が観察しにくい場合が考えられる。また, エンドゼピンからデス-エンドゼピンへの変換や, さらに低分子の活性断片である TTN(DBI₁₇₋₅₀) などへの変換が生ずることもあり, 複雑な調節機構の存在もその要因のひとつとなっている^{42,44,45)}。(7) デス-エンドゼピンとエンドゼピンの Chol 側鎖切断活性に対する効果は, 同等かやや前者が強い傾向にあった⁴⁵⁾。

一方, この因子の副腎皮質内での作用が, ミトコンドリア外膜に局在する末梢性ベンゾジアゼピンレセプターを介し発現することが明らかとなり^{10,43,44)}, まったく独立した研究分野であった「GABA_A レセプター」「神経ステロイド」の研究者からも一躍脚光を浴びるようになった。

II. エンドゼピンによるステロイド産生調節

1. エンドゼピンと末梢性ベンゾジアゼピン (BZP) レセプター

エンドゼピン/DBI は, 1983 年に GABA_A レセプター

* 以前, *i_b* と呼称されていたが, 1991 年の論文⁴⁶⁾で PP30 と名称が変更された。

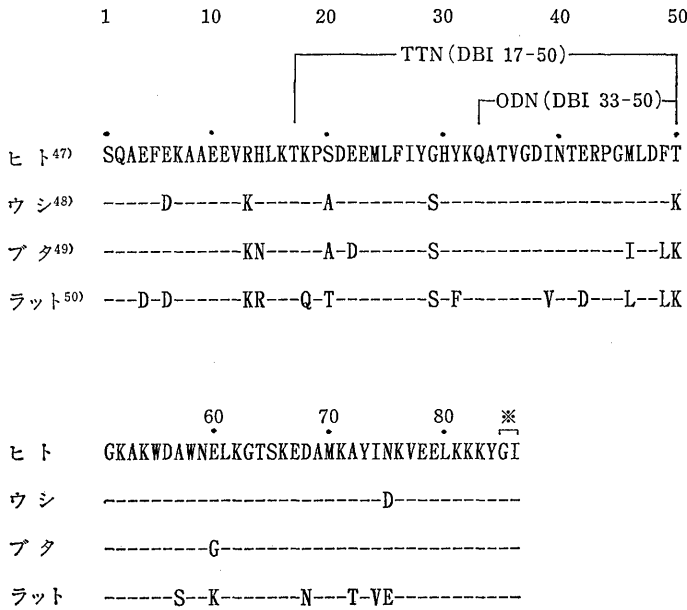


図 4. エンドセピン/DBI のアミノ酸配列

TTN : Trikontatetrapeptide, ODN : Octadecaneuropeptide,
DBI : Diazepam Binding Inhibitor.
※ デス-エンドセピンでは欠失している。

一のベンゾジアゼピン認識部位に対するジアゼパムの結合を阻害する内因性因子としてラット脳より最初に単離された⁴⁹⁾。その後、遺伝子工学的手法により他種動物のアミノ酸配列が明らかになったが、図 4 に示すようにホモロジーは、ヒト⁴⁷⁾とウシ⁴⁸⁾では 93%、ブタ⁴⁹⁾では 88%、ラット⁵⁰⁾に対しては 80% とよく保存されている。エンドセピンには ODN (octadecaneuropeptide; DBI 33-50), TTN (trikontatetrapeptide; DBI 17-50) をはじめいくつかの活性代謝物が見いだされており、TTN にはエンドセピンとほぼ同等の Chol 側鎖切断活性が認められている。一方、ODN は GABA_A レセプターに連関した BZP 結合部位に 2 倍程度強力に結合することが知られており、エンドセピン生成以降の調節機構も最近の研究課題となっている^{42,44)}。

エンドセピンは、GABA ニューロン終末に GABA とともに存在し⁵¹⁾、神経刺激により同時に放出されることが知られている⁵²⁾ (図 5)。エンドセピン結合部位 (BZP レセプター) には、中枢性⁵³⁾と末梢性⁵⁴⁾の 2 種類が存在する。前者は、BZP の抗不安作用を仲介するレセプターとしてよく知られており、GABA_A レセプターの α サブユニットに存在し GABA による Cl⁻ イオンチャネル活性化をアロステリックに抑制すると考えられている⁵⁵⁾

(図 5)。これに対して、末梢性 BZP レセプターは GABA_A レセプターとは連関せず、末梢、とくに副腎皮質や精巣などのステロイドホルモン産生臓器を主体に肝臓・腎臓などに広く分布する^{54,55)}。細胞内局在は、中枢性レセプターが細胞膜に存在するのに対して⁵⁶⁾、末梢性レセプターは細胞内すなわちミトコンドリア外膜に存在し、18 K 蛋白質として単離されアミノ酸配列も決定されている^{44,54)}。さらに、この末梢性レセプターは中枢のグリア細胞ミトコンドリアにも局在することが明らかにされ、神経ステロイド産生調節と GABA_A レセプターの機能調節が思わぬところで関連することになった^{42,56)} (図 5)。

筆者らは、エンドセピンの作用が末梢性 BZP レセプターを介し発現することを証明する目的で、末梢性レセプターに対する選択的アゴニストである Ro5-4864 などを用い、Chol 側鎖切断活性との相関性を検討した⁴³⁾。その後、Krueger らにより詳細な検討が行なわれ、末梢性レセプター結合能と Chol 側鎖切断活性が密接に相関することが明らかにされた⁴⁴⁾ (図 2 参照)。末梢性レセプターの活性化が、いかなる機構を介しミトコンドリア外膜から内膜への Chol 移送促進効果を惹起するかは現在不明である。筆者らは、ミトコンドリアの外膜と内膜の接触が誘起されることにより Chol の両膜間での移行が賦活化されるという、いわゆるコンタクトサイト機構⁵⁷⁾を考えている⁴³⁾。

2. 神経ステロイドとエンドセピン

神経ステロイドの名称は、Baulieu により中枢で生成されるステロイド性神経伝達物質に対し与えられたもので、最近それらがグリア細胞で特異的に産生されることが明らかになった⁵⁸⁾。神経ステロイドとしてはプレグネノロン、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)、プロゲステロン代謝物 (3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one; 3 α -OH-DHP)、それにデオキシコルチコステロン代謝物 (5 α -tetrahydrodeoxycorticosterone; 5 α -THDOC) などが知られている^{42,58)}。グリア細胞のミトコンドリア内膜には、これらステロイド産生の律速段階酵素

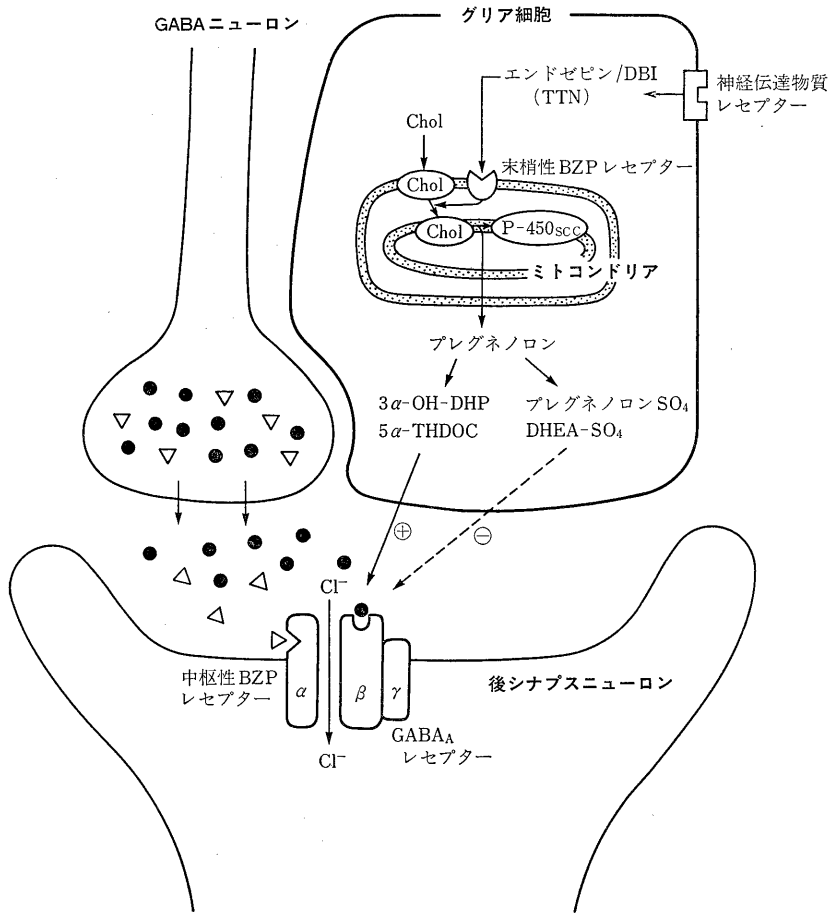


図 5. 中枢 GABA ニューロンおよびグリア細胞におけるエンドゼピン/DBI の生理的調節機構
▽: エンドゼピン/DBI, ●: GABA。

である P-450_{scc} が局在することが認められており⁵⁸⁾, 図5に示すような産生調節の機構が考えられている^{42,44)}。すなわち, 神経伝達物質の刺激により生成したエンドゼピンは, ミトコンドリア外膜の末梢性 BZP レセプターを介し Chol 側鎖切断反応を亢進し, 神経ステロイドの産生を賦活する。遊離されたプレグネノロン硫酸および DHEA 硫酸は GABA_A レセプターに対し負に, これに対して 3α-OH-DHP ならびに 5α-THDOC は正に制御することが知られている^{42,44,58)}。これら相反する作用をもったステロイドがいかなる機構により産生調節されるのかは不明であり, 最近の最も重要な研究課題となっている。

してエンドゼピンが同定されたことを契機に, それまで不明であった末梢性 BZP レセプターの生理機能の解明が急速に進展した。すなわち, ステロイドホルモン産生や神経ステロイド産生の調節機序が解明されたばかりでなく, 最近ではそれら以外にも次のような, エンドゼピン-末梢性 BZP レセプターを介する生理調節機構の存在も明らかにされつつある^{42,44)}。①膵β細胞からのグルコース惹起インスリン分泌に対する抑制的調節作用⁵⁹⁾, ②脂肪酸代謝に必須の役割を果たすアシル CoA 結合性蛋白質がエンドゼピンと同一物であることが証明されたことから, 肝臓や消化管におけるトリグリセリドへの脂肪酸取込みに対する促進的調節作用⁶⁰⁾。

いずれも生体の生理機能において重要な調節機構であり, 単にエンドゼピン-末梢性 BZP レセプター系の生理的役割の解明という面だけにとどまらず, 将来の医薬品

おわりに ACTH 短期効果の CH 感受性候補因子と

開発という観点からも大きな関心が寄せられている。

本稿を執筆する機会を与えていただきました広島大学武森重樹教授はじめ、本研究を終始ご支援くださいました東京慈恵会医科大学川村将弘教授、大野裕治講師、オーストラリア New South Wales 大学 P. F. Hall 教授、それに米国 Georgetown 大学 V. Papadopoulos 助教授に感謝します。また、原稿作成にあたり援助いただいた持田製薬(株)富士中央研究所小雀浩司部長、溝田雅洋所長、石川浩マネジャーに感謝します。

文 献

- 1] Garren, L. D., Gill, G. M., Masui, H., Walton, G. M.: *Recent Prog. Horm. Res.*, **27**, 433-478 (1971)
- 2] Simpson, E. R., Waterman, M. R.: *Ann. Rev. Physiol.*, **50**, 427-440 (1988)
- 3) Penhoat, A., Jaillard, C., Saez, J. M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 4978-4981 (1989)
- 4) Imai, T., Seo, H., Murata, Y., Ohno, M., Satoh, Y., Funahashi, H., Takagi, H., Matsui, N.: *Endocrinology*, **127**, 1742-1747 (1990)
- 5] Hall, P. F.: *Int. Rev. Cytol.*, **86**, 53-95 (1984)
- 6) Karaboyas, G. C., Koritz, S. B.: *Biochemistry*, **4**, 462-468 (1965)
- 7) Yago, N., Kobayashi, S., Sekiyama, S., Kurokawa, H., Iwai, Y.: *J. Biochem.*, **68**, 775-783 (1970)
- 8) Crivello, J. F., Jefcoate, C. R.: *J. Biol. Chem.*, **255**, 8144-8151 (1980)
- 9) Lefkowitz, R. J., Roth, J., Pastan, I.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **185**, 195-209 (1971)
- 10] Besman, M. J., Yanagibashi, K., Lee, T. D., Kawamura, M., Hall, P. F., Shively, J. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 4897-4901 (1989)
- 11) Saez, J. M., Morera, A. M., Dazord, A.: *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, **14**, 563-579 (1981)
- 12) Sala, G. B., Hayashi, K., Catt, K. J., Dufau, M. L.: *J. Biol. Chem.*, **254**, 3861-3865 (1979)
- 13) Yanagibashi, K., Papadopoulos, V., Masaki, E., Iwaki, T., Kawamura, M., Hall, P. F.: *Endocrinology*, **124**, 2383-2391 (1989)
- 14) Yanagibashi, K., Kawamura, M., Hall, P. F.: *Endocrinology*, **126**, 311-318 (1990)
- 15) Farese, R. V., Rosic, N., Babischkin, J., Farese, M. G., Foster, R., Davis, J. S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **135**, 742-748 (1986)
- 16) Culty, M., Vilgrain, I., Chambaz, E. M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **121**, 499-506 (1984)
- 17) Murphy, T. J., Alexander, R. W., Griendling, K. K., Runge, M. S., Bernstein, K. E.: *Nature*, **351**, 233-236 (1991)
- 18) Ramachandran, J.: *in Biochemical Action of Hormones* (ed. Litwack, G.), Vol. 13, pp. 167-190, Academic Press, New York (1986)
- 19) Mertz, L. M., Catt, K. J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 8525-8529 (1991)
- 20] Privalle, C. T., Crivello, J. F., Jefcoate, C. R.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 702-706 (1983)
- 21) Stevens, V. L., Xu, T., Lambeth, J. D.: *Endocrinology*, **130**, 1557-1563 (1992)
- 22) Gwynne, J. T., Strauss, J. F.: *Endocr. Rev.*, **3**, 299-329 (1982)
- 23) Suckling, K. E.: *Endocrine Res.*, **10**, 507-514 (1984)
- 24) Boyd, G. S., McNamara, B., Suckling, K. E., Tocher, D. R.: *J. Steroid Biochem.*, **19**, 1017-1027 (1983)
- 25) Beckett, G. J., Boyd, G. S.: *Eur. J. Biochem.*, **72**, 223-233 (1977)
- 26) Yeaman, S. J.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1052**, 128-132 (1990)
- 27) Dietschy, J. M., Kita, T., Suckling, K. E., Brown, M. S., Goldstein, J. R.: *J. Lipid Res.*, **24**, 469-480 (1983)
- 28) Vahouny, G. V., Chanderbhan, R., Noland, B. J., Irwin, D., Dennis, P., Lambeth, J. P., Scallan, T. J.: *J. Biol. Chem.*, **258**, 11731-11737 (1983)
- 29] Ohno, Y., Yanagibashi, K., Yonezawa, Y., Ishiwatari, S., Matsuba, M.: *Endocrinol. Jpn.*, **30**, 335-338 (1983)
- 30) Kimura, T.: *Mol. Cell. Biochem.*, **36**, 105-122 (1981)
- 31) Garren, L. D., Ney, R. L., Davis, W. W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **53**, 1443-1450 (1965)
- 32] Yanagibashi, K., Ohno, Y., Kawamura, M., Hall, P. F.: *Endocrinology*, **123**, 2075-2082 (1988)
- 33) Vahouny, G. V., Dennis, P., Chanderbhan, R., Fiskum, G., Noland, B., Scallan, T. J.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **122**, 509-515 (1984)
- 34) Trzeciak, W. H., Simpson, E. R., Scallan, T. J., Vahouny, G. V., Waterman, M. R.: *J. Biol. Chem.*, **262**, 3713-3717 (1987)
- 35) Pedersen, R. C., Brownie, A. C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 1882-1886 (1983)
- 36) Pedersen, R. C., Brownie, A. C.: *Science*, **236**, 188-190 (1987)
- 37) Mertz, L. M., Pedersen, R. C.: *Endocrine Res.*, **15**, 101-115 (1989)
- 38) Mertz, L. M., Pedersen, R. C.: *J. Biol. Chem.*, **264**, 15274-15279 (1989)
- 39) Krueger, R. J., Orme-Johnson, N. R.: *J. Biol. Chem.*, **258**, 10159-10167 (1983)
- 40) Pon, L. A., Hartigan, J. A., Orme-Johnson, N. R.: *J. Biol. Chem.*, **261**, 13309-13316 (1986)
- 41) Epstein, L. F., Orme-Johnson, N. R.: *J. Biol. Chem.*, **266**, 19739-19745 (1991)
- 42] Costa, E., Guidotti, A.: *Life Sci.*, **49**, 325-344 (1991)

- 43) Yanagibashi, K., Ohno, Y., Nakamichi, N., Matsui, T., Hayashida, K., Takamura, M., Yamada, K., Tou, S., Kawamura, M.: *J. Biochem.*, **106**, 1026-1029 (1989)
- 44] Krueger, K. E., Papadopoulos, V.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **32**, 211-237 (1992)
- 45) Brown, A. S., Hall, P. F.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **180**, 609-614 (1991)
- 46) Guidotti, A., Forchetti, C. M., Corda, M. G., Konkel, D., Bennet, D. N., Costa, E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 3531-3535 (1983)
- 47) Gray, P. W., Glaister, D., Seeburg, P. H., Guidotti, A., Costa, E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 7547-7551 (1986)
- 48) Webb, N. R., Rose, T. M., Malik, N., Marquardt, H., Shoyab, M.: *DNA*, **6**, 71-79 (1987)
- 49) Chen, Z., Agerberdh, B., Gell, K., Andersson, M., Mutt, V., Ostenson, C.-G., Efendic, S., Barros-Soderling, J., Persson, B., Jornvall, H.: *Eur. J. Biochem.*, **174**, 239-245 (1988)
- 50) Mocchetti, I., Einstein, R., Brosius, J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 7221-7225 (1986)
- 51) Costa, E., Alho, H., Santi, R., Ferrero, P., Guidotti, A.: *in Progress in Brain Research* (ed. Hokfelt, T., Fuxe, X., Pezzow, D.), Vol. 68, pp. 343-355, Elsevier Science, Amsterdam (1986)
- 52) Ferrarese, C., Vaccarino, F., Alho, H., Melstrom, B., Costa, E., Guidotti, A.: *J. Neurochem.*, **48**, 1093-1102 (1987)
- 53) Costa, E., Guidotti, A.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **19**, 531-545 (1979)
- 54] Anholt, R. R. H.: *Trends Pharmacol. Sci.*, **7**, 506-511 (1986)
- 55) Bovolin, P., Schlichting, J., Miyata, J., Ferrarese, C., Guidotti, A., Alho, H.: *Regul. Pept.*, **29**, 267-281 (1990)
- 56) Papadopoulos, V., Guarneri, P., Krueger, K. E., Guidotti, A., Costa, E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 5113-5117 (1992)
- 57) Stevens, V. L., Tribble, D. L., Lambeth, J. D.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **242**, 324-327 (1985)
- 58] Baulieu, E. E., Robel, P.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **37**, 395-403 (1990)
- 59) Borboni, P., Condorelli, L., Stefanis, P. D., Sesti, G., Lauro, R.: *Neuropharmacology*, **30**, 1399-1404 (1991)
- 60) Knudsen, J.: *Neuropharmacology*, **30**, 1405-1410 (1991)

● 公 募 ●

理化学研究所ライフサイエンス
筑波研究センター

職 名: 研究員 1 名

応募資格: 1993年 4月 1日までに博士課程修了以上か同等の実力を有する者で原則として32歳以下の者。とくに、動物遺伝学に関する経験者を求む。

就 任 先: 真核生物研究室実験動物室部門

業務内容: 変異マウスの作製と解析を主とし、動物遺伝学を中心とした解析を行なう。

提出書類: ①履歴書, ②仕事に対する今後の抱負, ③業績発表目録, 論文別刷

応募締切日: 1992年12月31日

送 付 先: 〒305 つくば市高野台 3-1-1

理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター
真核生物研究室 坂倉照好
Tel. 0298-36-5264 (直)

*「人事応募書類在中」と朱書きし、書留郵便で送付のこと。

● 公 募 ●

理化学研究所ライフサイエンス
筑波研究センター

職 名: 研究員 1 名

応募資格: 1993年 4月 1日で博士課程修了以上か同等の実力を有する者で、原則として23歳以下の者

就 任 先: ジーンバンク室 (植物細胞銀行部門)

業務内容: 植物バンクの設立と運営。主として植物培養細胞の銀行業務を実施、同時に付随する研究開発を推進する。

提出書類: ①履歴書, ②研究業績目録, ③主要論文別刷, ④研究の概要とバンク設立と運営に関する抱負

応募締切日: 1992年12月31日

送 付 先: 〒305 つくば市高野台 3-1-1

理化学研究所 ライフサイエンス
筑波研究センター ジーンバンク室
大野忠夫 Tel. 0298-36-9124 (直)

*「人事応募書類在中」と朱書きし、書留郵便で送付のこと