

脳卒中易発症高血圧ラットは低下したヒドロキシステロイド 17- β デヒドロゲナーゼ 7 により低コレステロール生合成を生じる

松岡浩史、内野結花、町支麻佑子、中村徹也、道原明宏

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, **47**(2), 255-262 (2020).

Stroke-prone spontaneously hypertensive rats have reduced hydroxysteroid 17- β dehydrogenase 7 levels for low cholesterol biosynthesis

Hiroshi Matsuoka, Yuka Uchino, Mayuko Choshi, Tetsuya Nakamura, and Akihiro Michihara

ABSTRACT Reduced serum cholesterol content was recently reported to be one of the factors responsible for cerebral haemorrhage. Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) are known to have lower serum cholesterol content than normotensive Wistar-Kyoto rats (WKY). We previously reported that lower levels of mevalonate pyrophosphate decarboxylase (MPD) and squalene epoxidase (SQE), which are associated with cholesterol biosynthesis in the liver, are involved in the low serum cholesterol content in SHRSP. Here, we investigate the levels of sterol 14-demethylase (CYP51), methylsterol monooxygenase (SC4MOL), and hydroxysteroid 17- β dehydrogenase 7 (HSD17B7), which contribute to the cholesterol synthesis pathway in the conversion of lanosterol to zymosterol, in SHRSP and WKY. The HSD17B7 mRNA levels in the liver of SHRSP were markedly lower than those in WKY, whereas no significant differences were observed in CYP51 and SC4MOL levels in the two types of rats. The relative levels of protein, heteronuclear RNA, and mRNA of HSD17B7 were also significantly lower in SHRSP than in WKY. The degradation rates of HSD17B7 were the same in SHRSP and WKY. The protein levels of HSD17B7 were not significantly reduced in tissues other than the liver, including the brain, lung, heart, spleen, kidney, and testis, in SHRSP. Moreover, HSD17B7 activity was significantly lower in SHRSP than in WKY. Thus, our results indicated that low protein levels and activity of HSD17B7 are responsible for the reduced cholesterol content in SHRSP, indicating that HSD17B7, along with MPD and SQE, is involved in the decreased cholesterol synthesis in the liver of SHRSP.

抄録 近年、血清コレステロール含量の減少は、脳内出血の原因の1つであることが報告されている。脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP) は、正常血圧の Wistar-Kyoto ラット (WKY) に比べ血清コレステロール低下を生じていることが知られている。我々は以前、肝臓でのコレステロール生合成に関連する低レベルのメバロン酸二リン酸脱炭酸酵素 (MPD) とスクアレンエポキシダーゼ (SQE) が、SHRSP の低血清コレステロール含量に関与していることを報告した。本研究では、ステロール 14-デメチラーゼ (CYP51) 、メチルステロールモノオキシゲナーゼ (SC4MOL) 、およびヒドロキシステロイド 17-βデヒドロゲナーゼ 7 (HSD17β7) のレベルを調査した。SHRSP 肝臓の HSD17β7 mRNA レベルは、WKY に比べ著しく低かったのに対し、2種類のラット (SHRSP と WKY) では CYP51 と SC4MOL のレベルに有意差は観察されなかった。HSD17β7 のタンパク質、ヘテロ核 RNA、および mRNA レベルも、WKY に比べ SHRSP において有意に低下していた。HSD17β7 の分解速度は SHRSP と WKY 共に同程度であった。HSD17β7 のタンパク質レベルは、SHRSP の脳、肺、心臓、脾臓、腎臓、精巣など、肝臓以外の組織では有意に低下を示さなかった。さらに、SHRSP の HSD17β7 の活性は、WKY に比べ有意に低下していた。したがって、HSD17β7 のタンパク質レベル低下による活性の減少が SHRSP のコレステロール含量の低下を引き起こす1つの原因であり、HSD17β7 は MPD と SQE と共に SHRSP 肝臓におけるコレステロール合成低下に関与していることが示された。