

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2002.12) 3巻1号:52-60.

先天性副腎過形成症の分子病態

藤枝憲二

依頼論文 (総説)

先天性副腎過形成症の分子病態

藤 枝 憲 二*

【要 旨】

ステロイド産生経路のどこかに異常が起こると副腎不全症状とともに性分化異常症がみられることになる。これら病態を総称して先天性副腎過形成症という。近年、ステロイドホルモンの合成ならびに代謝系に関与する酵素、コレステロール移送蛋白の遺伝子がクローニングされ、また先天性副腎過形成症の分子遺伝学的、分子生物学的解析が活発に行われ、その分子病態が明らかされてきた。ここでは、先天性副腎過形成症代表的疾患である21水酸化酵素欠損症とリポイド過形成症を取り上げ解説した。

キーワード 性分化異常症、先天性副腎過形成症、21-水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症、StAR遺伝子

はじめに

ヒト副腎皮質からは鉱質ステロイド、糖質ステロイド、副腎性アンドロゲンのホルモンが、性腺からは性ステロイドホルモンが分泌される。ステロイド産生臓器は共通のステロイド合成経路を有していることか

ら、ステロイド産生経路のどこかに異常が起こると副腎不全症状とともに性分化異常症がみられることになる。

これら病態を総称して先天性副腎過形成症というが¹⁾ (図1)、近年、ステロイドホルモンの合成ならびに代謝系に関与する酵素、コレステロール移送蛋白の

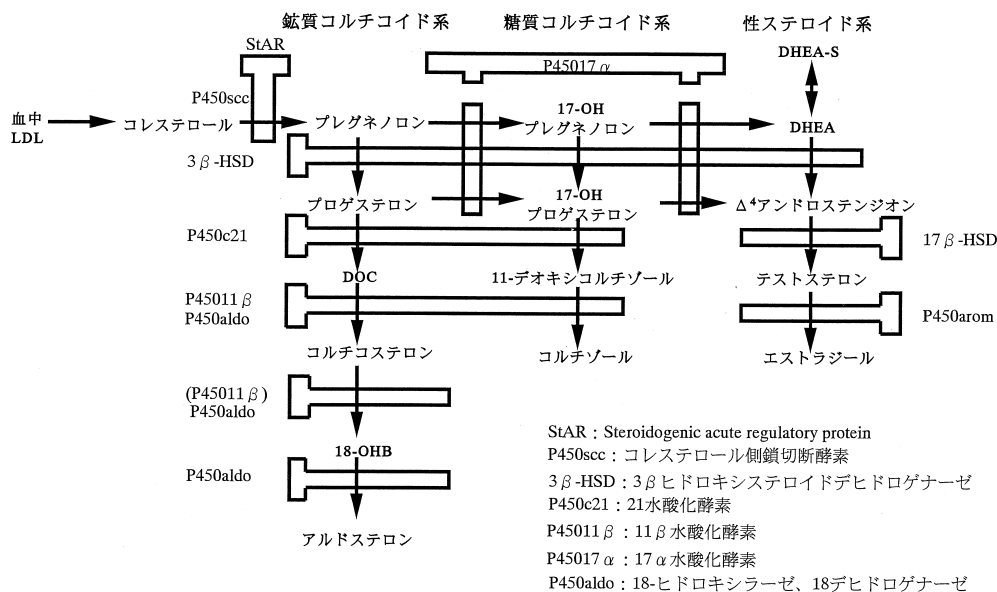


図1. ヒト副腎皮質と性腺および末梢におけるステロイド生合成系と代謝系

* 旭川医科大学 小児科学講座

	過去5年間の患者数				推定患者数
	男	女	計		
1. 副腎酵素欠損症 (先天性副腎過形成症)	445	581	1026	1462	(100%)
1) 21-水酸化酵素欠損症	391	507	898	1275	(87,2%)
2) 11 β -水酸化酵素欠損症	7	10	17	25	(1,7%)
3) 17 α -水酸化酵素欠損症	9	9	18	28	(1,9%)
4) 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	8	11	19	27	(1,8%)
5) リポイド過形成症	20	36	56	81	(5,5%)
6) 18-水酸化酵素欠損症	1	0	1	1	(0,1%)
7) 病型不明	9	8	17	25	(1,7%)
.....					
2. 先天性Addison病、先天性副腎低形成症	56	14	70	103	
3. 偽性低アルドステロン症 1型	15	10	25	35	
2型	1	2	3	5	
4. 11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	7	3	10	15	
合計	524	610	1134	1517	

(副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査、名和田新ほか、1999年)

表1. ステロイド産生異常症の推定患者数

遺伝子がクローニングされ、また先天性副腎過形成症の分子遺伝学的、分子生物学的解析が活発に行われ、その分子病態が明らかされてきた^{2,3)}。

ここでは、性の分化・性成熟異常を呈する病態のなかで最も頻度が高く、また新生児マススクリーニングが実施されている21水酸化酵素欠損症と日本人で比較的多く発症がみられるリポイド過形成症を取り上げ、それらの疫学、性分化異常症での位置づけ、そして分子遺伝学的解析成績、分子病態について述べてみたい。

1. 先天性副腎過形成症の疫学

日本人では21-水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症、17 α 水酸化酵素欠損症の発症が比較的多くみられる。副腎ホルモン産生異常症研究班(名和田新班長)によるステロイド産生異常症の患者実態調査では、過去5年間における患者数は1,462名いると推定されており、そのうち21-水酸化酵素欠損症が最も多く患者数は5年間で1,275例(1年間で948例)いることが明らかにされている⁴⁾。21-水酸化酵素欠損症は先天性副腎過形成症の87%を占め、その発症頻度は約1.5万人に一人であり、わが国において1989年度から新生児マススクリーニングが実施されている⁵⁾。リポイド過形成症は希な疾患としてあるが、我が国における患者数は81例と多く発見されているのが本邦での特徴であり、その他の酵素異常症の患者数は1~28

名程度である(表1)。

II. 先天性副腎過形成症の性の分化機構における位置づけ

性の分化機構は現在以下のように理解されている(図2)。性は、Y染色体に位置する精巣決定遺伝子(SRY産物など)の作用により決定され、性の分化過程の基本プログラムは女性型を形成するものであり、男性型に分化させるためには種々の因子が時間的にも空間的にも適宜作用することが必要である。ヒト胎児ではSRY産物などの作用により性が決定がなされた後、まず未分化性腺原基(将来腎臓、副腎、性腺を形成する細胞を含む泌尿生殖隆起から形成される)が精巣に誘導される。精巣は、生殖細胞、三種類の体細胞(支持細胞であるセルトリ細胞、ステロイド産生細胞、結合組織)よりなり、精巣索と間質成分は、それぞれ精細管(セルトリ細胞)と将来テストステロンを産生するライデッヒ細胞へと分化する。このうちセルトリ細胞が性の分化の主導権をもつ。原始生殖細胞成分は、胎児外成分から発生し生殖隆起外から移動し未分化性腺内に取り込まれる。性腺の分化、精巣の形成に引き続いて、内性器・外性器の分化が起こるが、この過程にステロイドホルモンが重要な役割を果たす。すなわち胎生期には、男女とも内外性器原器であるウオルフ管、ミュラー管を有しており、男性化には形成された精巣のライデッヒ細胞から分泌されるテス

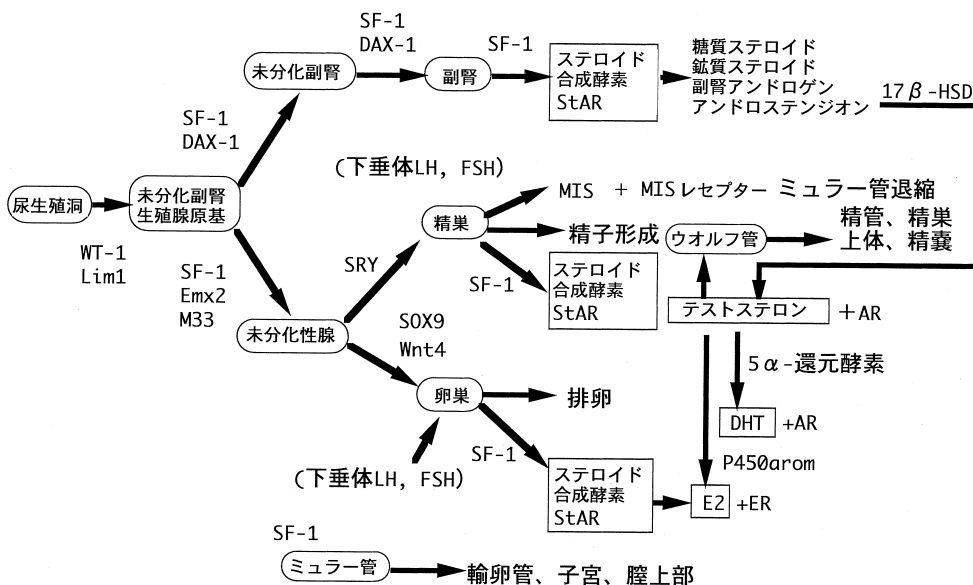


図2. 性分化カスケード機構とそれに関与する遺伝子

トステロンの働きでウオルフ管から精巣上体、精管、精嚢への分化が促され、その一方で、胎児精巣セルトリ細胞からミュラー管抑制因子が分泌されミュラー管は退縮していく。外性器の分化は、テストステロンから5α-還元酵素により転換したデヒドロテストステロンにより、泌尿生殖洞を前立腺、尿道へ、生殖隆起を陰茎、陰嚢へと誘導される。女性ではミュラー管は卵管、膈上部へと分化し、外性器は総排泄腔より形成される。

したがって、ステロイド産生異常があると内性器・外性器の分化に障害が起こることになるが、リポイド過形成症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症では、男性ホルモン分泌障害による男性仮性半陰陽が、21水酸化酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症では男性ホルモン分泌過剰による女性仮性半陰陽が発症する^{1,3)}。

III. 21-水酸化酵素 (P 450 c 21) 欠損症の分子病態

P 450 c 21酵素が障害されると、コルチゾールおよびアルドステロンの産生が障害され、17-OHPが蓄積し、これがP 450 c 17によりΔ 4-アンドロステンジオン、さらにはテストステロンに代謝され、過剰な副腎性アンドロゲンが分泌される。この酵素の障害の程度の違いにより様々な病態、すなわち、臨床的に塩喪失型 (salt-wasting ; SW)、単純男性化型 (simple-

virilizing ; SV)、遅発型 (nonclassical ; NC) とcryptic型の4つの病型が形成される^{1-3,6)}。共通する症状は、過剰な副腎性アンドロゲンによって起こるもので、酵素障害の程度が強い塩喪失型、単純男性化型では出生時より遺伝的女児において陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞などの外性器の男性化が起こる。酵素障害の程度が軽い遅発型では、出生時には無症状である。これら3病型とも、無治療の男女において成長促進、骨年齢促進、早発恥毛、思春期早発症、生理不順などの症状がみられる。塩喪失型は、この男性化症状のほか、アルドステロン合成不全による低Na血症、高K血症、ショックなどの循環不全、低血糖を示す重症型であり、早期の治療が必須である。単純男性化型は塩喪失症状を伴わないものである。これら病型はそれぞれ独立したものとして存在するものではない。スクリーニングの実施により副腎不全、塩喪失症状を呈さずに患児は発見されるため、臨床症状から病型分類することは困難であることが多い。またスクリーニングにより症状が極めて軽微である古典型あるいは遅発型症例も発見されるようになった。

本症の責任遺伝子であるP 450 c 21遺伝子は、第6染色体短腕に存在するHLAのクラスIII領域内にある二つの第4補体成分C 4 AおよびC 4 B遺伝子の3'側に隣接して、それぞれP 450 c 21AおよびP 450 c 21Bがタンデムに存在する。このうちA遺伝子は機能をもたない偽遺伝子であり、B遺伝子が正常機能を有する機能遺伝子である。A遺伝子は欠失、挿入、塩

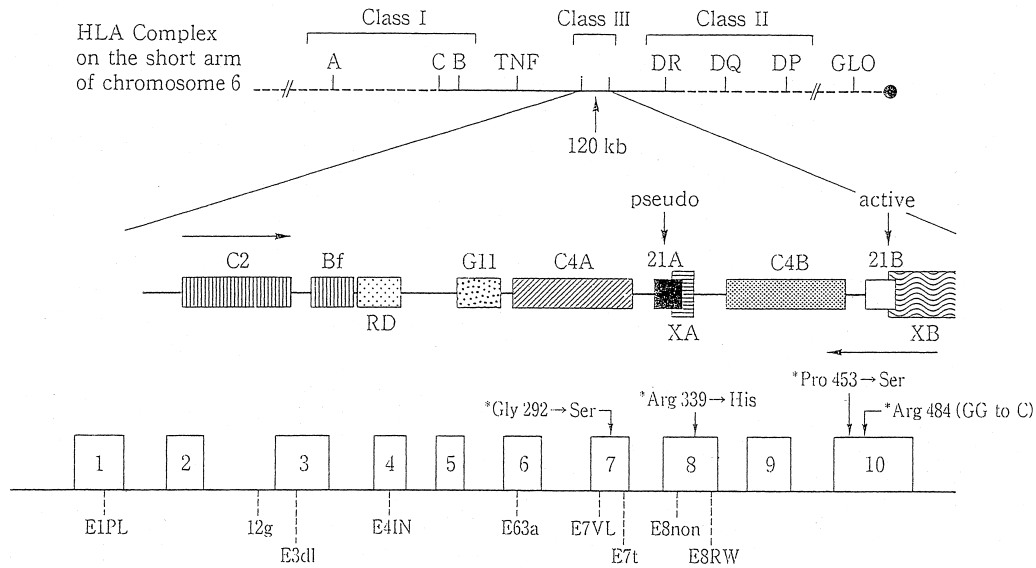


図3. P 450 c 21 遺伝子の構造と遺伝子変異

E 1 PL : Pro30→Leu、I 2 g : スプライシング異常、E 3 dl : 8 塩基欠失フレームシフト、E 4 IN : Ile172→Asn、E 63 a : Ile236→Asn、Val237→Glu、Met239→Lys、E 7 VL : Val281→Leu、E 7 t : T 挿入、E 8 non : Gln→Stop、E 8 RW : Arg 356→Trp、* G 292 S : Gly292→Ser、* R 339 H : Arg 338→His、* P 453 S : P 453→Ser、* R 484 : GG→C
 *は偽遺伝子には認められず 21-水酸化酵素欠損症患者で新たに同定された変異。
 それ以外はすべて偽遺伝子に認められる変異。

基置換により、終始コドンの発生をきたし、またスプライシング異常により正常の遺伝子としての機能しない偽遺伝子となっている^{6, 7)} (図3)。患者で見られる遺伝子変異は、このA遺伝子に存在する異常によるものが多くその遺伝子変異を約80%の患者で同定しうる。遺伝子欠失が約20%に、その他I 2 g, Q318 X, R 356 W, I 172 Nの変異が多く認められる。遺伝子変異と臨床的重症度とはほぼ相関関係が認められている⁸⁻¹¹⁾。コモンな遺伝子変異のうちE 3 dl, E 63 a, E 8 RW, E 8 nonは完全に酵素活性を失う変異、I 2 g, E 4 INは5-15%の酵素活性を残す変異、E 1 PL, E 7 VLは20-40%酵素活性を有する変

異として存在する¹²⁾。完全に酵素活性を失わせる変異はそのほとんどがSWに認められ、部分的に酵素活性を表す変異ではE 4 INがSVに、またE 1 PL, E 7 VLはNCに多く分布している。一方、I 2 gの変異はmRNAの異常なスプライシングを起こし第3エクソンに終始コドンを新たにつくりだす変異であるが、SW, SVのいずれにも高い頻度で分布している。日本人NCでは、E 1 PL変異が多く、欧米人でみられるE 7 VLは極めて稀である^{13, 14)} (図4)。遅発型は、欧米では約100人に1人とかなり高頻度で見られると報告されているが、日本人における発症頻度について明らかにされていない¹⁵⁾。本症は常染色体劣性の遺伝形式をとるが、De novoで発症するケースもみられる^{16, 17)}。また最近P 450 c 21遺伝子のエクソン、イントロン、プロモーター領域に遺伝子変異が同定されない症例も報告されている¹⁸⁾。さらに成人で見いだされる副腎偶発腫瘍例において本遺伝子の異常が高率に見いだされると報告されている。

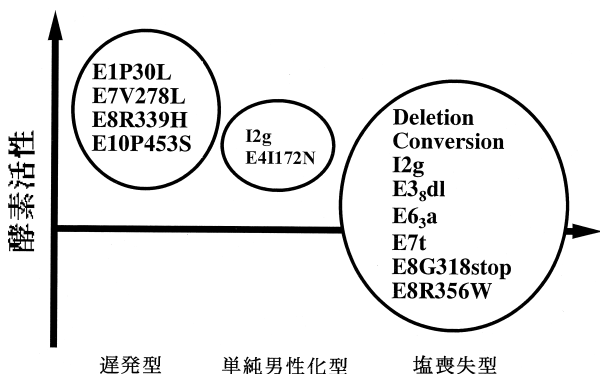


図4. P 450 c 21 欠損症における遺伝子型と表現型との関係

乾燥ろ紙血を用いた P 450 c 21 遺伝子診断法

本症の遺伝子診断には遺伝子欠失を解析するためのサザンブロット、また遺伝子変異を検出するためにはシーケンス、ドットブロット、PCR-SSCP法などが用いられている。これらの方法はアイソトープを用

いる点、また操作がやや複雑な点で一度に大量の検体を処理するのは不向きである。このため簡便かつ迅速な濾紙血より遺伝子診断を行うためにPCR-ミスマッチプライマー法にて解析する方法が開発されている^{19,20)}。この方法は、I 2 g, E 4 IN, E 8 RWなどの変異について人工的に1塩基を非相補的な塩基とし、PCR後に適当な制限酵素で切断可能としたものである。すでにこの方法は札幌市におけるスクリーニング偽陽性例の確定診断法として用いられており、スクリーニング効率の上昇に寄与している。この方法を用いると日本人の遅発型に多い第1エクソンのPro→Leuの変異をスクリーニングろ紙血で検索することができ、分子疫学的な研究に応用できる。

IV. リポイド過形成症の病因、病態の異質性

本症は、スイスのAndrea Praderらが重篤な塩喪失症状を示し、コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンすべてが欠乏し、男性仮性半陰陽を呈した例を1955年に最初に記載したのに始まる²¹⁾。肥大した副腎はコレステロール、コレステロールエステルで埋め尽くされていることから、リポイド過形成症と命名された。本症は、ステロイドホルモン合成の律速段階にあるコレステロールよりプレグネノロンへのステロイド合成過程が先天性に障害されるために発症する。その病因は、ACTHに反応して生成される代謝回転の速い30kDの蛋白質（Steroidogenic acute regulatory protein : StAR）の異常によるもの、あるいはコレステロール側鎖切断酵素（P 450scc）の異常によるものが同定されている^{22,23)}。P 450scc異常症は、P 450sccが胎盤にも存在することから、もしこの酵素が完全に欠損していた場合には胎児期において致死的であると想像され、現在発見されているP 450scc異常症は、いわゆる遅発型といえるものである。臨床的にリポイド過形成症と診断しうるが、遺伝子異常が同定されない患者もいることから、本症の病因としてこの二つ以外に、他の病因も同定される可能性がある。このように本症は病因、病態とも多様性に富んだ疾患と考えられるようになっている。

StAR遺伝子異常として約20種類以上の種々の変異が同定されている^{24,25)}。日本人患者の約70%ではエクソン7のコドン258が終止コドンに変る変異（Q 258X）をホモあるいはヘテロで有している²⁵⁾。また

韓国人患者でも同様で、病気の起源が同じであることが示唆される。同定された変異は、いずれの異常にてもプレグネロン産生が低下している。本症の副腎不全発症時期は、通常ほとんどの患者は出生後5~10日以内である。症状として、副腎不全による嘔吐、下痢、食欲不振、発育障害、また皮膚色素沈着がみられる。症状発現時には低ナトリウム血症、高カリウム血症がみられ、内分泌学的には、副腎、性腺でのステロイドホルモン合成の初期過程が障害されるため、コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンすべてが欠乏する。副腎の組織像はspongiocyteによって置き換わっており、成人副腎にみられる球状層、束状層、網状層はみられない。外性器はXY個体ではライデッヒ細胞からテストステロン産生がないため外陰部は女性型となるが、内性器はミュラー管抑制因子が正常に分泌されるため正常な男性の内性器が存在する。通常精巣下降の障害のため、腹腔内、鼠経部、大陰唇に停留することが多い。興味深いことに、遅発型症例と思われる症例も同定されている。この症例はQ258XとM225Tの複合ヘテロ接合体の変異を有するXY個体であるが、典型例とは異なり外性器は軽度陰茎肥大、陰唇癒合などの男性化症状を呈し、生後10ヶ月になって初めて副腎不全症状を呈し発見された。患者がもつQ 258X変異は活性を全く失う変異であるが、一方のM 225T変異は生物学的活性が正常の約40%維持する変異である。従ってM225T変異により外性器の形態あるいは副腎不全症状の出現が修飾されていた可能性が示唆される。今後同様な症例が蓄積され遅発型のClinical entityが確立されてくることが期待される。さらに分子遺伝学的解析によりStAR異常症には二次性徴の発達に性差もみられることが明らかにされた。すなわちXY個体では二次性徴の発達はみられないが、一方XX個体では卵巣での卵胞形成が認められ、成人にまで達した例では、二次性徴の発達がみられ、さらには不規則ではあるが、性周期の出現までみられる。内分泌学的にXX, XY個体での経年齢的なゴナドトロピン、性ステロイドの変化をみるとXY個体では思春期年齢になってもテストステロンの上昇はみとめられないが、XX個体ではエストラジオール値の上昇が認められている²⁶⁾。

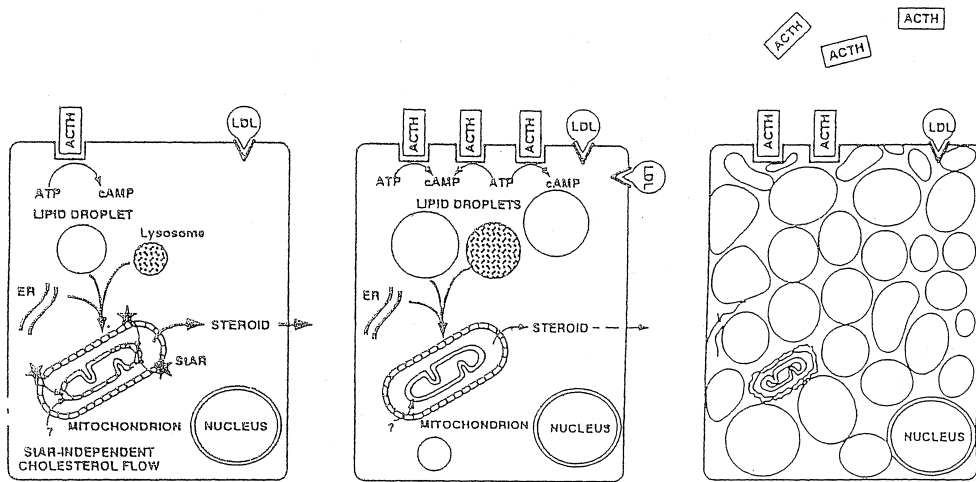


図5. リポイド過形成症の発症機構

リポイド過形成症の発症機構

図5に示すようにステロイド産生細胞においてStAR依存性、非依存性のコレステロール移送系が存在すると仮定すると、このうち遺伝子異常によりStAR移送系が障害されると、非依存系によりわずかなステロイド産生能は維持されるが、最終的にはACTH、hCGの刺激により二次的に副腎あるいは性腺の細胞内にコレステロールおよびコレステロールエステルが蓄積しステロイド産生細胞は障害され、ついにはステロイド産生能が失われる。XY個体では遅発症例を除き全例、外性器は女性型を呈し、さらにテストステロンの分泌はみられず、また二次性徴の発達もみられない。これは、副腎と同様に精巣は子宮内、新生児期より上位中枢から刺激を受けているため、胎生期早期から精巣細胞内にコレステロールエステルが蓄積し、そのため細胞毒性が惹起された結果と考えることができる。一方XX個体では、思春期年齢においてゴナドトロピン、エストラジオール値の上昇、それに続いて二次性徴の発達、初潮、月経周期の出現が認められる。この事実は、卵巣でのエストラジオール産生量が、副腎でのコルチゾール、精巣でのテストステロンの産生量に比べ少量であり、StAR蛋白の活性がなくてもプレグネノロンの産生が行われるようなStAR非依存性の経路が存在し、その経路で産生されるエストラジオールのみで二次性徴の発達、月経周期がおこるのに十分であること、また思春期年齢までそれほど刺激を受けない卵巣では、比較的細胞障害の発現が遅いため機能が温存されていると考えると副腎、精巣と

卵巣との差異がよく説明できる^{24,27}。興味深いことに、リポイド過形成症のマウスモデルであるStARノックアウトマウスにおいても同様なことが観察されている²⁷。最近同定されたP450scc異常症においても、その分子病態はStAR異常症と同様な説明が可能であろう。

さて、StARのステロイド生合成機構における作用機構は如何に理解されているのであろうか。ステロイド産生細胞において、コレステロールはLDL受容体を介して細胞内に取り込まれる。下垂体ホルモンであるACTHあるいはhCGの作用により細胞内のcAMPが増加すると、コレステロールエステルはリソゾームで水解反応を受け遊離のコレステロールとなる。その後ミトコンドリア外膜に輸送され、Labile protein factorによりP450sccの存在する内膜に到達する。StAR蛋白質は285個のアミノ酸よりなる分子量37Kの前駆体として合成され、ミトコンドリア膜へ挿入される際N末端側25個のアミノ酸がプロセッシングにより取り除かれ30Kの成熟体となることが示されている。しかし、StARがどのようにしてコレステロール移送系に関わっているのか必ずしも結論はでていない。ひとつの考えはミトコンドリア・シグナルペプチドをN末端にもつ前駆体がミトコンドリア膜内に移行し、外膜と内膜が接近してコンタクト部位を形成し、この部位よりコレステロールがミトコンドリアに移行するという考えもある。しかし、この仮説はN末端のアミノ酸を欠失させた変異StAR蛋白質を用いた検討により、ミトコンドリア内にStAR蛋白質が移行しなくても、ステロイド産生促進作用が正常StAR蛋白と変わらない

いとす報告、またStAR遺伝子異常症例の検討からもこの仮説は支持されていない^{25,29)}。もうひとつの考えはミトコンドリアの外膜と内膜のコンタクト部位にコレステロールチャンネルが存在し、StAR蛋白質はオン・オフスイッチの役割をしているというものである^{27,30,31)}。ステロイド産生の時間的推移から考えると後者の仮説が妥当のように思われる。しかし、今後いずれのモデルが妥当かさらなる検討が必要とされる。

V. 終わりに

先天性副腎過形成症のなかから、最も発症頻度の高い21水酸化酵素欠損症と最近その病因、病態が明らかにされたリポイド過形成症を取り上げ、分子病態について述べた。21-水酸化酵素欠損症は新生児マススクリーニングが行われており、その病態把握には遺伝子解析が有用である。またその出生前診断法としても用いる。リポイド過形成症は二つの病因をもつ病態であることが明らかにされ、その分子病態を理解できるようになった。しかしミトコンドリアにおけるコレステロール移送機構へのStARの作用機構は依然として不明であり、この機構が明らかにされてくると新たな病因が見いだされる可能性がある。

文 献

1. New MI, Dupont B, Pang S, Pollack MS, Levine LS: Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. Stanbury JB, Fredrickson DS, Goldstein JF, Brown MS, eds, *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. McGraw-Hill, New York, pp973-1000, 1982
2. Miller WL: Molecular biology of steroid hormone synthesis, *Endocr Rev* 9:295-318, 1988
3. New MI: Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia, *Annu Rev Med* 49:311-328, 1998
4. Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, Nawata H: Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan, *Biomed Pharmacother* 54 (Suppl 1) :164s-168s, 2000
5. Suwa S: Nationwide survey of neonatal-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan, *Screening* 3:141-151, 1994
6. White PC, Speiser PH: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Endocrine Rev* 21:245-291, 2000
7. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y: Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene, *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2841-2845, 1986
8. Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Hiromasa T, Fujii-Kuriyama Y: Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P450(cC21)] deficiency in humans: possible gene conversion products, *Proc Natl Acad Sci USA* 85:7486-7490, 1988
9. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna M-T, Lesser M, New MI: Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Invest* 90:584-595, 1992
10. Wedell A, Ritzen EM, Haglund-Stengler B, Luthman H: Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations, *Proc Nat Acad Sci* 89:7232-7236, 1992
11. Wedell A, Thilen A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H: Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation, *J Clin Endocrinol Metab* 78:1145-1152, 1994
12. Higashi Y, Hiromasa T, Tanae A, Miki T, Nakura J, Kondo T, Ohura T, Ogawa E, Nakayama K, Fujii-Kuriyama Y: Effects of individual mutations in the P-450(C21) pseudogene on the P-450(C21) activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency, *J Biochem* 109:638-644, 1991
13. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Toyoura T, Shimozawa K, Kusuda S, Goji K, Nagashima T, Cutler GB: Molecular basis of nonclassical steroid 21-

- hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan, *J Clin Endocrinol Metab* 82:2350-2356, 1997
14. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Mikami A, Cutler GB, Jr: Mutations of the CYP21 gene in nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency in Japan, *Endocrine J*, 45:493-497, 1998
 15. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI : High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency, *Am J Hum Genet* 37:650-667, 1985
 16. Tajima T, Fujieda K, Fujii-Kuriyama Y: De novo mutation causes 21-hydroxylase deficiency in one family of HLA-identical affected and unaffected siblings, *J Clin Endocrinol Metab* 77:86-89, 1993
 17. Tajima T, Fujieda K, Nakayama K, Fujii-Kuriyama Y: Molecular analysis of patient and carrier genes with congenital steroid 21-hydroxylase deficiency by using polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism, *J Clin Invest* 92:2182-2190, 1993
 18. Nimkarn S, Cerame B, Wei J-Q, Domic M, Zunec R, Brkljacic L, Skrabic V, New MI, Wilson RC: Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) without demonstrable genetic mutations, *J Clin Endocrinol Metab* 84:378-381, 1999
 19. Tajima T, Mikami A, Nakae J, Kikuchi Y, Fujieda K: Conventional molecular diagnosis of steroid 21-hydroxylase deficiency using modified polymerase-chain-reaction, *Endocrine Res*, 32:231-244, 1997
 20. Mikami A, Yanaguchi A, Fukushi M, Sato Y, Kikuchi Y, Tajima T, Fujieda K: Molecular diagnosis for steroid 21-hydroxylase deficiency by polymerase chain reaction with dried blood spots, *Clin Pediatr Endocrinol* 6:15-22, 1997
 21. Prader, A, Gurtner, H.P.: Das Syndrome des Pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrinden-Hyperplasia ohne Androgenüberproduktion (adrenaler Pseudoherm. mas.), *Helv. Paediatr. Acta.* 10:397, 1955
 22. Lin, D., Sugawara, T., Strauss III, J., F., Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL: Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis, *Science*, 267:1828-1831, 1995
 23. Tajima T, Kouda N, Nakae J, Miller WL, Fujieda K: Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46, XY sex reversal and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab*, 86:3820-3825, 2001
 24. Bose HS, Sugawara T, Straus JF, III, Miller WL: The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia, *N Engl J Med* 335:1870-1878, 1996
 25. Nakae J, Tajima T, Sugawara T, Arakane F, Hanaki K, Hotsubo T, Igarashi N, Igarashi Y, Ishii T, Hoda N, Kondo T, Kohno H, Nakagawa Y, Tachibana K, Takeshima Y, Tsubouchi K, Strauss JF 3rd, Fujieda K: Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia, *Hum Molec Genet* 6:571-576, 1997
 26. Fujieda K, Tajima T, Nakae J, Sageshima S, Tachibana K, Suwa S, Sugawara T, Strauss JF 3rd: Spontaneous puberty in 46, XX subjects with congenital lipoid adrenal hyperplasia, *J Clin Invest*, 99:1265-1271, 1997
 27. Miller WL, Strauss JF 3rd: Molecular pathology and mechanism of action of the steroidogenic acute regulatory protein, StAR, *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:131-141, 1999
 28. Caron KM, Soo SC, Wetsel WC, Stocco DM, Clark BJ, Parker KL: Targeted disruption of the mouse gene encoding steroidogenic acute regulatory protein provides insights into congenital lipoid adrenal hyperplasia, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:11540-11545, 1997
 29. Arakane F, Sugawara T, Nishino H, Liu Z, Holt JA, Pain D, Stocco DM, Miller WL, Strauss JF 3rd: Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) retains activity in the absence of its mitochondrial targeting sequence: implications for the mechanism of StAR action, *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:13731-13736, 1996
 30. Arakane F, Kallen CB, Watari H, Foster JA,

Sepuri NBV, Pain D, Stayrook SE, Lewis M, Gerton GL, Strauss JF 3rd: The mechanism of action of steroidogenic acute regulatory protein (StAR), *J Biol Chem* 273:16339-16345, 1998

31. Strauss JF 3rd, Kallen CB, Christenson LK, Watari H, Devoto L, Arakane F, Kiriakidou M, Sugawara T: The steroidogenic acute regulatory protein (StAR) : a window into the complexities of intracellular cholesterol trafficking, *Rec Prog Horm Res* 54:369-394, 1999

Molecular Basis of Congenital Adrenal Hyperplasia

FUJIEDA Kenji*

Summary

Congenital adrenal hyperplasia due to the defects in steroidogenesis manifests adrenal insufficiency and abnormal sexual differentiation. This disorder stands as a major actor in the process of sex differentiation and sexual maturation. Recent molecular elucidation of steroidogenic enzyme and cofactor gives remarkably insights into molecular basis of congenital adrenal hyperplasia.

Herein, molecular basis of 21-hydroxylase deficiency and lipoid adrenal hyperplasia was discussed.

Key Word

Disorders in sexual differentiation, Congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, Lipoid adrenal hyperplasia, StAR

* Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College