

若年および中高年成人における血圧と 11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素および 5 β -還元酵素活性の関連

柴田 洋孝* 河邊 博史* 本間 桂子**
竹下 栄子** 齊藤 郁夫*

副腎皮質で産生されるステロイドホルモンの中には、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、および副腎アンドロゲンがある。アルドステロンは哺乳類において最も強力な鉱質コルチコイドであり腎臓の皮質集合管、腸管、唾液腺などの標的細胞に働き Na⁺ イオンの再吸収、K⁺ イオンおよび H⁺ イオンの分泌を促進する作用をもつ。一方、糖質コルチコイドのコルチゾールは生体内でアルドステロンと同様なステロイド骨格を有する 11 β -水酸化ステロイドであり、血中濃度ではアルドステロンの 1000 倍以上の高値にもかかわらず鉱質コルチコイド作用はアルドステロンの 500 分の 1 程度であることから、アルドステロンやコルチゾールはそれぞれ固有の受容体を有するために、各々に特異的な作用を有すると考えられていた。実際に、両受容体の cDNA クローニングが行われた^{1,2)} が、その構造は類似しており、ホルモン結合部位はアミノ酸レベルで 57% の相同性を有しており、受容体の違いの他にもそれらの特異的な作用を規定する機序が推定されていた。現に、in vitro ではコルチゾールは、糖質コルチコイド受容体 (GR) と鉱質コルチコイド受容体 (MR) に対して、ほぼ同程度の親和性を有することが示されている。1989年に Agarwal ら³⁾ により、

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) の cDNA クローニングが報告され、1991年にはヒトの 11 β -HSD 遺伝子の塩基配列も決定された⁴⁾。その結果、in vivo では標的組織における 11 β -HSD 作用により、コルチゾールがコルチゾンに不活化されるために、MR にはアルドステロンが主に結合し、アルドステロンの鉱質コルチコイド作用を規定していることが示されている (図 1)。遺伝的あるいは、薬剤により 11 β -HSD 活性が阻害されると、鉱質コルチコイド過剰状態すなわち、高血圧、血漿レニン活性抑制および、低 K 血症などを呈する。そして、11 β -HSD 活性の阻害は尿中のコルチゾールとコルチゾンの代謝物の比の異常高値により検出可能である。また、興味深いことに 11 β -HSD 活性抑制の認められる患者では、同時に 5 α -還元代謝物の正常から高値を示すことから、5 β -reductase 活性の抑制があることも示されている。11 β -HSD の酵素活性にはコルチゾールからコルチゾンに代謝する反応とその逆反応がある。当初発見された 11 β -HSD は主に逆反応を触媒し、11 β -HSD type 1 と呼ばれている。反対に、腎臓などの鉱質コルチコイドの主な作用部位では 11 β -HSD type 2 と呼ばれるコルチゾールか

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中検内分泌

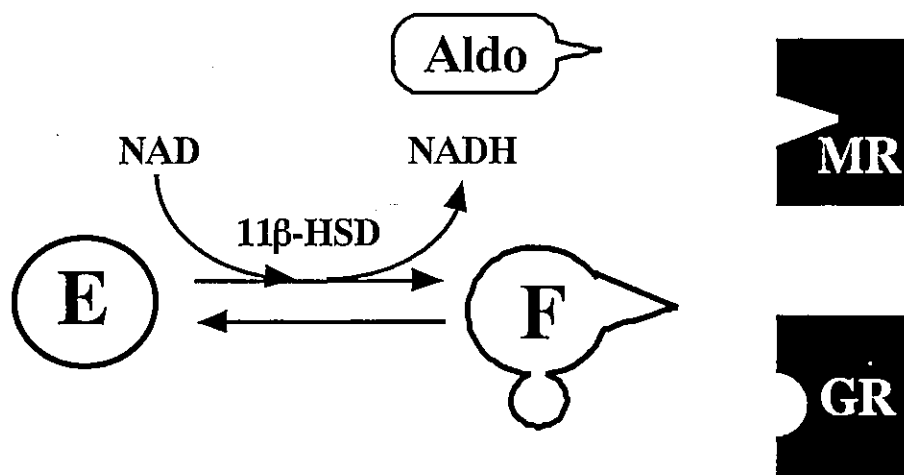


図1 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD) によるコルチゾール-コルチゾン代謝

11β-HSDにより、コルチゾール(F)がコルチゾン(E)に代謝されると、MRには結合できなくなり、GRのみに結合し、一方、アルドステロン(Aldo)はMRに特異的に結合する。腎臓ではFをEに不活化する11β-HSD type 2が存在し、MRにFが結合するのを防いでいる。一方、肝臓などには11β-HSD type 1が存在し、EからFを産生する逆反応が主である。糖質コルチコイド受容体: GR, 鉱質コルチコイド受容体: MR

らコルチゾンへの不活化を主に触媒する酵素が発現しており、Albistonら⁵⁾およびZhouら⁶⁾によりクローニングされた。

本態性高血圧患者において、一般に鉱質コルチコイド過剰状態を示す徴候はないが、血圧と血清Naレベルの正の相関や血清Kレベルとの負の相関などのsubclinicalな変化が報告されていることから、糖質コルチコイドや鉱質コルチコイドによる影響も示唆される。実際に、Soroら⁷⁾や、Ikiら⁸⁾は本態性高血圧患者において11β-HSD活性や5β-reductase活性が低下していることを報告している。

今回、某成人病検診において血圧値とこれらの副腎ステロイドの代謝に関わる11β-HSDおよび5β-reductase活性の関連をスポット尿を用いて検討した。

対象と方法

成人病検診における23-64歳の男性85名(43.9 ± 1.2歳, BMI 23.4 ± 0.3 kg/m²)および24-63歳の女性66名(39.2 ± 1.6歳,

BMI 20.2 ± 0.3 kg/m²)の合計149名を対象とした。身長、体重、血圧、心拍数を測定した。また、採血は午前中空腹時に施行し、血漿アルドステロン、コルチゾール、活性レニン濃度を測定した。また、スポット尿を採取し、尿中ステロイドプロファイルをガスクロマトグラフィーにて測定した。特に、コルチゾールの代謝産物であるtetrahydrocortisol (THF), allo-tetrahydrocortisol (alloTHF), tetrahydrocortisone (THE), allo-tetrahydrocortisone (THE)を測定し、THF + alloTHF/THE比で11β-HSD活性を、alloTHF/THF比にて5β-reductase活性として測定した(図2)⁹⁾。したがって、THF + alloTHF/THE比およびalloTHF/THF比が高値なほど、11β-HSD type 2活性および5β-reductase活性は各々低値ということになる。統計解析にはStat View 4.5-J (Abacus社, 米国カリフォルニア州)を用い、結果はすべて平均値 ± 標準誤差を示し、P < 0.05を統計学的に有意とした。

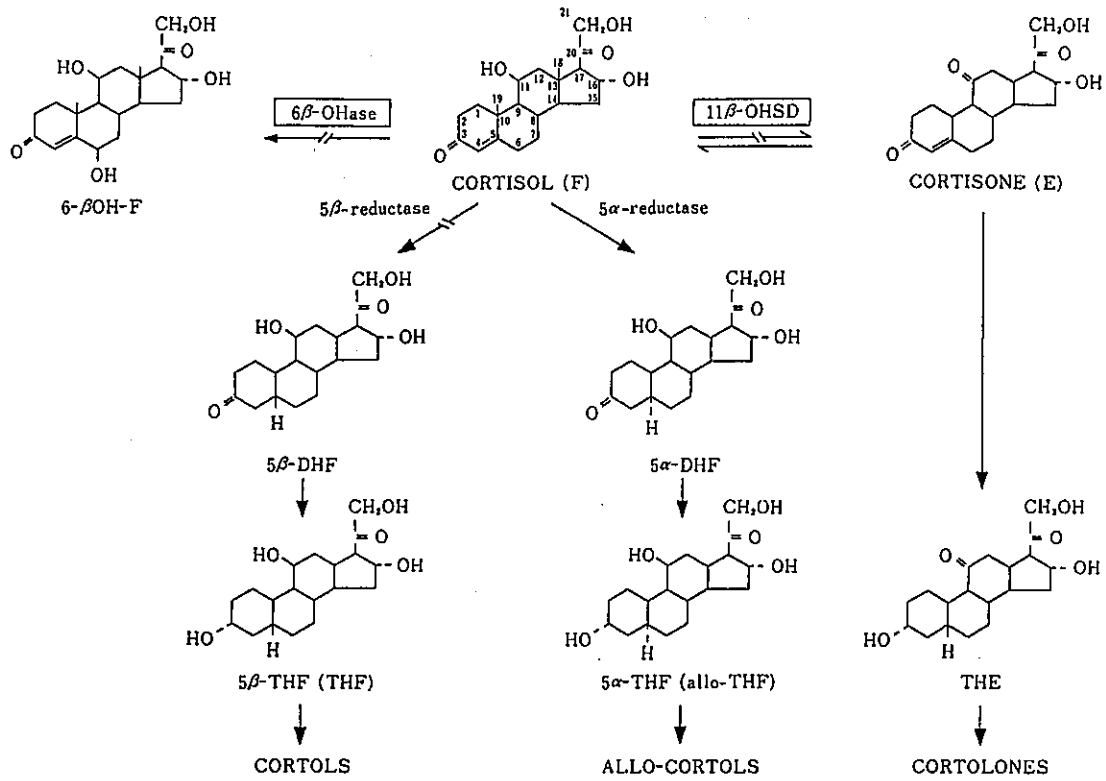


図 2 コルチゾールの代謝経路

(Kidney International 42: 1298, 1992 より引用)

成 績

表 1 に示すように、若年および中高年成人の中で、米国合同委員会第 6 次報告 (1997 年) による明らかな高血圧者は 3 名のみであった。男性、女性別に比較すると、年齢 ($p < 0.05$) および BMI ($p < 0.01$) は女性で有意に低かった。血圧に関しては、収縮期血圧では男女差はなかったが、拡張期血圧が男性で女性より有意に高値であった。心拍数には男女差を認めなかった。尿中ステロイドプロファイルより推定する 11β -HSD type 2 および 5β -reductase 活性は男性で女性より有意に低値であった ($p < 0.01$ および $p < 0.01$)。血中のホルモンは表 1 に示したように、アルドステロンは男女差はなく、コルチゾール値が男性群で女性群より有意に高値であったが ($p < 0.05$)、正常範囲内であった。活性レニン濃度には男女差はなく、いずれも正常範囲内であった。

次に、 11β -HSD type 2 および 5β -reductase 活性と各種因子の相関を検討したものを表 2 に示した。男女別に検討すると、男性群では拡張期血圧と心拍数は 11β -HSD ($r = 0.287, 0.246$) および 5β -reductase 活性 ($r = 0.204, 0.397$) と有意な正の相関を認め、年齢は 5β -reductase 活性と有意な負の相関 ($r = -0.265$)。しかしながら、女性群ではいずれの因子との酵素活性との相関は認めなかった。全体を合計して検討すると、男性群において収縮期および拡張期血圧と心拍数が 11β -HSD 活性と有意な正の相関 ($r = 0.205, 0.252, 0.226$) を認めたが、女性群では心拍数と正の相関 ($r = 0.38$) を、年齢と負の相関 ($r = -0.188$) を認めた。

考 察

歴史的には、New ら^{10, 11)} が 11β -HSD 活性の低下のために見掛け上の鉱質コルチコイド過剰を呈し、高血圧、低 K 血症、血漿レニン

表1 若年および中年成人における各因子の男女の比較

	男 性	女 性	p
人 数	85	66	
年 齢	43.9 ± 1.2	39.2 ± 1.6	p<0.05
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 0.3	20.2 ± 0.3	p<0.01
血 圧			
収縮期血圧 (mmHg)	116 ± 2	111 ± 2	NS
拡張期血圧 (mmHg)	72 ± 1	66 ± 1	p<0.01
心拍数	73 ± 1	73 ± 1	NS
尿中ステロイドプロファイル			
THF	1.29 ± 0.08	1.12 ± 0.07	NS
allo THF	1.11 ± 0.08	0.71 ± 0.04	p<0.01
THE	2.09 ± 0.14	1.74 ± 0.12	NS
allo THE	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.01	NS
11β-HSD type 2 活性 (THF + allo THF/THE)	1.75 ± 0.08	1.39 ± 0.05	p<0.01
5β-reductase 活性 (allo THF/THF)	0.93 ± 0.04	0.70 ± 0.04	p<0.01
血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)	127 ± 6	143 ± 12	NS
血清コルチゾール濃度 (μg/dl)	12.6 ± 0.4	11.2 ± 0.5	p<0.05
活性レニン濃度 (pg/ml)	18.7 ± 1.0	23.6 ± 3.0	NS

p<0.01, p<0.05 は男性と女性を比較した時の統計的有意差.

NS: 有意差なし.

表2 若年および中年成人における 11β-HSD および 5β-reductase 活性と各因子の相関係数

	男 性		女 性		全 体	
	11β-HSD	5β-reductase	11β-HSD	5β-reductase	11β-HSD	5β-reductase
年 齢	0.021	-0.265*	0.115	-0.234	0.069	-0.188*
収縮期血圧 (mmHg)	0.210	0.189	0.194	-0.196	0.205*	0.076
拡張期血圧 (mmHg)	0.287*	0.204	0.107	-0.138	0.252**	0.149
心拍数	0.246*	0.397**	0.065	0.249	0.226*	0.380**
血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)	0.038	0.263**	-0.006	0.217	-0.007	0.161
血清コルチゾール濃度 (μg/dl)	0.054	0.154	-0.063	-0.046	0.063	0.158
活性レニン濃度 (pg/ml)	0.072	-0.018	-0.038	0.024	-0.021	-0.157

*p<0.05, **p<0.01.

活性抑制を認める症例を報告した。血中アルドステロン濃度は低値であり、既知の鉱質コルチコイドの増加を認めず、MR拮抗薬のスピロノラクトン投与により症状が改善することから Syndrome of apparent mineralocorticoid excess (AME 症候群)と命名した。すなわち、MRが発現している局所でアルドステロンの1000倍以上の高濃度存在するコルチゾールを本

来ならば 11β-HSD によりコルチゾンに不活化することにより、アルドステロンのみがMRに結合するように調節しているが、遺伝的あるいは、薬剤により本酵素活性が低下すると不活化されなくなり集積したコルチゾールがMRに結合するために、鉱質コルチコイド過剰を呈することによると考えられている。そして、このような病態は尿中のコルチゾールやコルチゾ

ンの代謝産物を測定することにより明らかとすることができる。本研究でも、尿中の THF + alloTHF/THE 比により 11β -HSD 活性の指標とした。しかしながら、正確には 11β -HSD には1型と2型が存在し、1型は主に肝臓を中心として存在しており、コルチゾンからコルチゾールへの逆反応を主に触媒するのに対し、2型は腎臓に特異的に存在し、コルチゾールからコルチゾンへの不活化を触媒する。したがって、本研究で用いた THF + allo THF/THE 比はこの1型と2型の両方の総和を表していることになり、厳密には腎臓での2型酵素活性のみを反映していない。腎臓型の2型の 11β -HSD 活性の低下こそが AME 症候群の原因となることから、高血圧の観点からはこの2型のみ酵素活性を測定できることが望ましい。そこで、最近尿中の free cortisol/free cortisone 比を用いることにより2型の酵素活性を表すことになるとの報告がある。今後、この指標も用いて検討する必要がある¹²⁾。Mune ら¹³⁾ は、AME 症候群と診断された患者の遺伝子解析の結果、 11β -HSD type 2 遺伝子に変異を見いだしており、これにより重症の高血圧症が発症していることを報告している。

本研究では、いわゆる高血圧症を呈した対象は数名のみで、あとは正常血圧者であった。しかし、正常血圧者でも本検討に示すように特に男性において、拡張期血圧や心拍数と 11β -HSD および 5β -reductase 活性の有意な相関を認め、またそれらの酵素活性が女性と比べて低値であり、実際に拡張期血圧も女性より高値であった。このことから、本酵素が性ホルモンにより発現レベルが制御されている可能性も示唆された。

総 括

1. 本邦の若年および中高年成人において血圧

と、肥満度、血中アルドステロン、コルチゾール濃度、尿中ステロイドプロファイルから推定した 11β -hydroxysteroid dehydrogenase および 5β -reductase 活性との関連を検討した。

2. 対象全体では、収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数が 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性と有意な正の相関を示したが、相関係数は0.2前後で弱い関連であった。一方、 5β -reductase 活性は、心拍数のみと有意な正の相関を示し ($r=0.38$)、年齢と負の相関 ($r=-0.188$) を示した。
3. 男性群、女性群を別に検討すると、男性のみで 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性と、拡張期血圧、心拍数が正の相関を、 5β -reductase 活性とは心拍数および血漿アルドステロン濃度が正の相関を、年齢と負の相関を示した。
4. 一方、女性群では 11β -hydroxysteroid dehydrogenase や 5β -reductase 活性といずれの因子との相関も認めなかった。
5. 若年および中高年成人において、特に男性において血圧レベルと 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性との相関を認めた。

文 献

- 1) Hollenberg SM, et al: Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 318: 635-641, 1985
- 2) Arriza JL, et al: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237: 268-275, 1987
- 3) Agarwal AK, et al: Cloning and expression of rat cDNA encoding corticosteroid 11β -dehydrogenase. *J Biol Chem* 264: 18939-18943, 1989
- 4) Tannin GM, et al: The human gene for

- 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 266 : 16653-16658, 1991
- 5) Albiston AL, et al : Cloning and tissue distribution of the human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* 105 : R11-R17, 1994
- 6) Zhou M-Y, et al : Cloning, expression, and tissue distribution of the rat nicotinamide adenine dinucleotide-dependent 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 136 : 3729-3734, 1995
- 7) Soro A, et al : Evidence of coexisting changes in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 5 β -reductase activity in subjects with untreated essential hypertension. *Hypertension* 25 : 67-70, 1995
- 8) Iki K, et al : The activities of 5 β -reductase and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. *Steroids* 69 : 656-660, 1994
- 9) Shackleton, CHL, Stewart PM : Mass spectrometry in the diagnosis of steroid-related disorders and hypertension research. *J Steroid Biochem Mol Biol* 45 : 127-140, 1993
- 10) Ulick S, et al : A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 49 : 757-764, 1979
- 11) 柴田洋孝, 猿田享男 : Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *ホルモンと臨床* 42 : 817-822, 1994
- 12) Palermo M, et al : Urinary free cortisone and the assessment of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Endocrinol* 45 : 605-611, 1996
- 13) Mune T, et al : Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nature Genetics* 10 : 394-399, 1995