

クッシング症候群

宗 友厚*¹ 伊藤 勇*²
 諏訪 哲也*² 武田 純*³

はじめに

11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β HSD) は、活性型のグルココルチコイドであるコルチゾールと不活性型のコーチゾンとの代謝・転換をこなす酵素であり、これまでに2種類のアイソザイムが確認されている。まず、コルチゾール・コーチゾンの作用を考える際の基本的な留意事項として、ステロイド骨格の11位に β 方向に付いた水酸基をケト基に変換する dehydrogenase 活性と、その逆の reductase 活性、の2つの酵素活性を混同しないように注意していただきたい。また両アイソザイムの役割が明らかにされてきた時間的推移の関係上、主に報告された時期や研究方法によっては、2つのアイソザイムのどちらを意図しているのかが不明あるいは混同して記載している報告も多く、特に酵素活性の検討方法などに注意を払う必要があることを最初に銘記したい。

コルチゾールをコーチゾンに変換・不活化する dehydrogenase 活性のみを有する 11 β HSD タイプ2は、主に腎集合管などミネラルコルチコイド標的臓器に存在し、ミネラルコルチコイドレセプ

ターをコルチゾールから防御する一種の門番 (gatekeeper) として働いている¹⁾。この防御機構の先天的な破綻が Apparent Mineralocorticoid Excess (AME) 症候群²⁾ であり、後天的な代表例が、甘草やグリチルリチンなどの薬剤による拮抗阻害が原因とされる偽性アルドステロン症³⁾ である。

一方、11 β HSD タイプ1は in vitro では dehydrogenase/reductase 双方向性の酵素であるが、生体内では圧倒的に reductase が優位 (コーチゾンを経路をコルチゾールに再活性化) であるため、グルココルチコイド作用の増幅機構と捉えられている。ノックアウトマウス⁴⁾ では肝糖新生の障害など抗糖糖尿病性と考えられる表現型とグルココルチコイドフィードバックの異常 (ACTH ドライブの up-regulation) が示された。逆に、脂肪細胞特異的な 11 β HSD タイプ1の過剰発現は、いわゆる metabolic syndrome を来すこと⁵⁾ が判明している。

両アイソザイムの酵素学的あるいは分子生物学的な違いから、最近ではアイソザイムと呼ぶことに異論も唱えられているが、PubMed での Title/Abstract 中の出典頻度 (2001 年度 161 件, 2002 年度 166 件) が示すように、いずれも各組織でのミネラルコルチコイドおよびグルココルチコイド作用を修飾する重要なシステムとして様々な観点から検討が進められている。本特集で与えられた課題をもとに、本稿では Cushing 症候群と

*¹ 岐阜大学医学部内分泌代謝病態学分野 講師

*² 岐阜大学医学部内分泌代謝病態学分野

*³ 同 教授

Tomoatsu Mune : Cushing's Syndrome.

Department of Endocrinology, Diabetes and Rheumatology, Gifu University School of Medicine.

11 β HSD アイソザイムの関係に主に焦点を当て、また腎臓・副腎・下垂体を軸として、私論もまじえ概説する。

1 AME 症候群病因論の変遷と 11 β HSD タイプ 2

出生直後あるいは幼少時期より、血中アルドステロンが低値にもかかわらず、低 K 血症・低レニン性高血圧などのミネラルコルチコイド過剰徴候・症状を示す症例が 1974 年に報告された⁶⁾。同様な症状を呈するリドル症候群とは異なり、スピロラクトンにより症状が改善し、ACTH により症状が増悪することから、当初は ACTH により分泌刺激を受ける未知のミネラルコルチコイドがその原因と推測⁷⁾されるが、既知のミネラルコルチコイドは全て低値であることが示され、見かけ上のミネラルコルチコイド過剰、Apparent Mineralocorticoid Excess 症候群と命名された。その後、本症候群では尿中コルチゾール/コーチゾン代謝産物比、[tetrahydrocortisol (THF)+alloTHF]/tetrahydrocortisone (THE)，が著明に増加し、血中コルチゾール半減期が延長していることが明らかとなり、コルチゾールからコーチゾンへの代謝、すなわち 11 位の水酸基からケト基への変換を司る 11 β HSD (11 β -dehydrogenase) の障害⁸⁾と考えられるようになるが、なぜ 11 β HSD の障害がミネラルコルチコイド過剰に至るのかは不明であった。

1987 年にクローニングされたミネラルコルチコイドレセプターは、in vitro ではコルチゾール・アルドステロンに対する親和性がほぼ等しく、アルドステロンよりはるかに血中濃度の高いコルチゾールがなぜミネラルコルチコイド作用を発揮しないのか、が不明であった。この謎を解く鍵となったのが、Funder らによる“正常な状態では 11 β HSD がレセプター前の段階でコルチゾールをコーチゾンに転換することによりミネラルコルチコイドレセプターを防御 protect している”，とのプレレセプター機構の提唱¹⁾である。

その後、最初にクローニングされたのが 11 β HSD タイプ 1 であったこともあり、AME 症候群の病因解明には少し年月を要するが、11 β HSD タイプ 2 遺伝子の異常であること²⁾が明らかとなる。詳細については本特集の他稿を参照されたい。

2 腎臓と 11 β HSD アイソザイム； クッシング症候群におけるタイプ 2 の役割

クッシング症候群では高血圧・低 K 血症が高頻度に見られ、なぜ血圧が上昇するのか、以前から複数要因の関与が推測⁹⁾されてきた。その詳細は未だに不明といわざるを得ないが、11 β HSD の障害が AME の原因⁸⁾と想定されるに至り、11 β HSD の関与についても検討されてきた。Hermus ら¹⁰⁾はクッシング病患者の尿中コルチゾール・コーチゾン代謝産物を測定し、尿 THF・THE 排泄量、特に尿 THF 排泄量が高く、低 K 血症を呈する患者では尿 THF/THE 比がより高い (dehydrogenase 活性が低下) ことを示し、クッシング病の低 K 血症が 11 β HSD の障害によることを示唆した。ただ、尿 THF/THE 比と血圧との直線的相関や正常・高血圧患者間での差は検出されておらず、血圧という表現型への関与は明らかにされていない。

肺の小細胞癌などによる異所性 ACTH 症候群では、より極端なコルチゾール過剰と高血圧・低 K 血症といったミネラルコルチコイド過剰徴候が見られることが知られている。以前は、極端な ACTH 過剰による 11-deoxycorticosterone (DOC) の過剰がその原因ともされていたが、Ulick ら¹¹⁾は異所性 ACTH 症候群患者の尿中コルチゾール・コーチゾン代謝産物比 [(THF+alloTHF)/THE] が高く、AME 患者に匹敵するレベルであることを明らかにし、極端に増加した血中コルチゾールが腎 11 β HSD (タイプ 2) を飽和しミネラルコルチコイドレセプターにアクセスする (overload)、との考えを提唱した。また AME で

もその障害が示唆されていたステロイドの A 環還元障害 [(THF+alloTHF)/F 比の低下] が異所性 ACTH 症候群の主たる異常である可能性も示唆している。同じ時期に Walker ら¹²⁾ は、血中コルチゾール/コーチゾン (pF/E) 比を指標として検討を加え、異所性 ACTH 症候群ではクッシング病や副腎腺腫によるクッシング症候群に比べ pF/E が高い、すなわち dehydrogenase 活性の低下がより強いことを報告し、正常人における ACTH の段階的点滴時の pF/E の結果も併せ、ACTH による 11β HSD 阻害の可能性を示唆した。Stewart ら¹³⁾ も尿中コルチゾール・コーチゾン代謝産物の検討から、やはり異所性 ACTH 症候群での 11β HSD 阻害の程度が強いこと、さらに血清 K 値との相関も明らかにしているが、コルチゾール以外のステロイドが 11β HSD タイプ 2 を阻害する可能性も考えられている。

また最近 Kataoka ら¹⁴⁾ は、古典的にミネラルコルチコイドの標的とされる遠位尿細管や集合管以外に、腎系球体にも 11β HSD タイプ 2 が存在することを示した。各種の腎系球体疾患におけるグルココルチコイド療法に対する感受性・抵抗性への関与を検討する必要がある。

前述のように、AME やクッシング症候群における腎 11β HSD タイプ 2 の役割が明らかにされてきたのに比べ、腎 11β HSD タイプ 1 の役割に

ついては未だに不明な点が多い。遠位尿細管・集合管より近位に存在するとされるタイプ 1 アイソザイムが、グルココルチコイド作用を介して Na 再吸収に影響する可能性なども考えられるが、この点に関する検討は皆無に等しいのが現状である。

3 副腎と 11β HSD アイソザイム

最初にヒツジ腎臓から cDNA クローニング¹⁵⁾ された 11β HSD タイプ 2 は、副腎にも豊富に発現していることが判っていたが、その後主に束状層・網状層に存在すること¹⁶⁾、ラット^{17,18)} やマウス副腎¹⁹⁾ でも強く発現していることが示された。ヒトについては、胎児副腎や一部の副腎皮質腺腫・癌²⁰⁾ で mRNA・蛋白発現が、また NAD 依存性の 11β -dehydrogenase 活性の存在²¹⁾ も報告されたが、成人の正常副腎では免疫組織学的には検出されていない。我々も各種副腎皮質腫瘍における 11β HSD タイプ 2 発現を比較検討し、正常副腎では腎の約 5% 程度の mRNA 発現を認め、非機能性やプレクリニカルクッシング副腎腺腫ではその発現量が多いことが判明した²²⁾。正常副腎皮質では確かに免疫組織学的には検出されないが、非機能性副腎腺腫とプレクリニカルクッシング症候群副腎腺腫の多くが陽性であった。すなわちこれらの腫瘍はコルチゾールのみならずコーチ

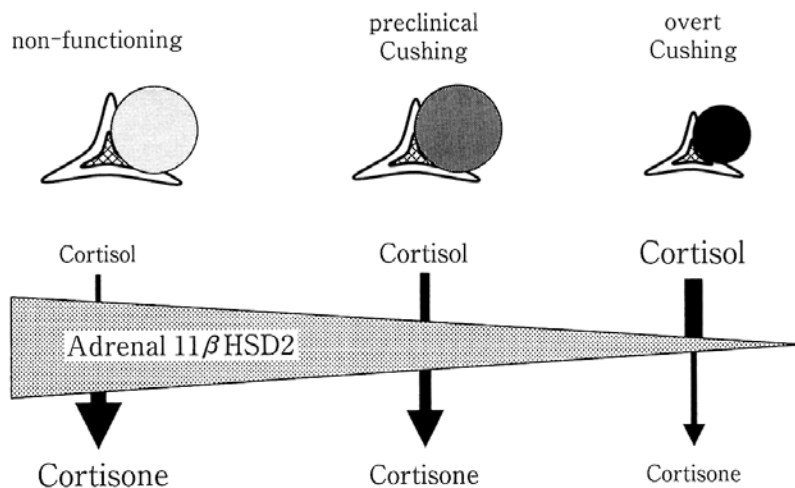


図 1 副腎皮質腺腫における 11β HSD タイプ 2 の役割

ゾンをも産生分泌すると考えられ、実際に血中コーチゾン/コルチゾール比は、正常者に比べ、非機能性副腎腺腫患者で高く、逆に顕性クッシング症候群副腎腺腫患者では低く、プレクリニカルクッシング症候群患者ではその中間であり、これらの腺腫全体では腫瘍中発現レベルと強く正相関した。以前から、非機能性、プレクリニカルクッシング症候群、顕性クッシング症候群をきたす副腎皮質腺腫の間には、ステロイド合成酵素の発現パターンも含め病理組織学的な差はないことが知られ、なぜコルチゾール分泌量や症状に差が出るのか不明であったが、腫瘍中 11β HSD タイプ 2 発現量の違いがコルチゾールレベルひいてはクッシング徴候の出現を調節していることが示唆される(図 1)。別の言い方をすれば、コルチゾール代謝系としてミネラルコルチコイド標的臓器における防御機構と捉えられてきた 11β HSD タイプ 2 であるが、場合によってはステロイド合成酵素の一つと考える必要があることを示唆している。

一方、広範な組織に発現するとされる 11β HSD タイプ 1 は、ヒト副腎皮質においても免疫組織学的に網状層>球状層>束状層の順に存在する²³⁾とされているが、我々の検討では各種副腎皮質腫瘍間に発現量の差はなかった。

4 ACTH 産生腫瘍・下垂体と 11β HSD アイソザイム

異所性 ACTH 症候群でのミネラルコルチコイド過剰徴候の原因が過剰なコルチゾールによる腎 11β HSD タイプ 2 の飽和によることは前に述べたが、本症候群の ACTH・コルチゾール分泌過剰が大量 (8 ng) のデキサメサゾンにても抑制されないこともよく知られた事実である。ACTH 分泌に関して、なぜ斯様なグルココルチコイド抵抗性が生じるのかは不明である。この点から、腫瘍組織自体での 11β HSD タイプ 2 の発現増加があるのではないかと、この考えも当然生じてくる。Parks ら²⁴⁾ は、肺小細胞癌由来の細胞株 (DMS-79) で現実に 11β HSD タイプ 2 が異常発現して

おり、その酵素学的性質も purify あるいはクローニングされた 11β HSD タイプ 2 とほぼ一致することを報告した。同細胞株では既にグルココルチコイドレセプターの (ステロイド結合領域を欠く) 質的異常が報告されており、また 11β HSD タイプ 2 の発現増加が ACTH 産生性肺小細胞癌に普遍的なものであるかどうかは明らかではないが、グルココルチコイドフィードバック機構に影響する可能性を示した点で興味深い。

程度は違うものの同様なグルココルチコイドフィードバックの異常は、いわゆるクッシング病をきたす ACTH 産生下垂体腺腫で見られ、鑑別診断として用いられるとともに、その病因との関連も示唆されてきた。Korbonits ら²⁵⁾ は 11β HSD アイソザイムの発現を正常下垂体・下垂体腺腫で検討している。 11β HSD タイプ 2 は蛍光免疫組織学的には正常下垂体に検出されないが、ACTH 産生下垂体腺腫 9 例中 7 例で 11β HSD タイプ 2 が強陽性であることを示し、グルココルチコイドフィードバックの異常 (re-setting) との関連を示唆している。ただプロラクチン (PRL) や成長ホルモン (GH) 産生腺腫や非機能性腺腫などでも検出されている。一方、 11β HSD タイプ 1 は、正常下垂体の GH・PRL 産生細胞、GH・PRL 産生腺腫で発現しており、グルココルチコイドによる GH・PRL 分泌調節に関与することが推察される。

ヒトの下垂体や中枢神経系に現実に機能する 11β HSD タイプ 1 酵素活性が存在するかどうかについては、現実には検討が困難であり報告も見られない。ラットでは、各 11β HSD アイソザイムの特性が確立される以前に、視床下部や海馬に dehydrogenase 活性の存在^{26,27)} が示されたが、本来予想される reductase 活性の存在は不明であった。下垂体については、ヒツジでは dehydrogenase・reductase 両活性が存在 (dehydrogenase の方がやや優位)²⁸⁾ し、ラットでは reductase 活性がかなり優位²⁹⁾ であることが判明している。

おわりに

コルチゾールからミネラルコルチコイドレセプターを防御する機構としての 11β HSD タイプ 2 の役割は確立された感があるが、いわゆる非標的臓器や病的条件下でのタイプ 2 アイソザイムの役割についてはさらに検討する必要がある。また 11β HSD タイプ 1 の役割に関しては、mRNA・蛋白レベルの変動が reductase あるいは dehydrogenase 酵素活性の変動と必ずしもパラレルではないことや、グルココルチコイドの作用があまりに広汎に及ぶこともあり、未だに不明な点が多い。既存分野を超えた様々な観点からの検討が求められている。

文 献

- 1) Funder, J. W., et al. : Science, 242 : 583, 1988.
 - 2) Mune, T., et al. : Nature Genetics, 10 : 394, 1995.
 - 3) Stewart, P. M., et al. : Lancet, 2 : 821, 1987.
 - 4) Kotelevtsev, Y., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci., 94 : 14924, 1997.
 - 5) Masuzaki, H., et al. : Science, 294 : 2166, 2001.
 - 6) Werder, E. A., et al. : Res. Steroids, 6 : 385, 1974.
 - 7) New, M. L., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 44 : 924, 1977.
 - 8) Ulick, S., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 49 : 757, 1979.
 - 9) Saruta, T., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 62 : 275, 1986.
 - 10) Hermus, A., et al. : Horm. Metab. Res., 23 : 572, 1991.
 - 11) Ulick, S., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 74 : 963, 1992.
 - 12) Walker, B. R., et al. : Clin. Endocrinol. (Oxf), 37 : 483, 1992.
 - 13) Stewart, P. M., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 80 : 3617, 1995.
 - 14) Kataoka, S., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 87 : 877, 2002.
 - 15) Agarwal, A. K., et al. : J. Biol. Chem., 269 : 25959, 1994.
 - 16) Yang, K., et al. : Mol. Cell. Endocrinol., 111 : R19, 1995.
 - 17) Zhou, M. Y., et al. : Endocrinology, 136 : 3729, 1995.
 - 18) Shimojo, M., et al. : J. Mol. Endocrinol., 17 : 121, 1996.
 - 19) Condon, J., et al. : Mol. Cell. Endocrinol., 127 : 121, 1997.
 - 20) Coulter, C. L., et al. : Mol. Cell. Endocrinol., 154 : 71, 1999.
 - 21) Mazzocchi, G., et al. : FASEB J., 12 : 1533, 1998.
 - 22) Mune, T., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 88 : 864, 2003.
 - 23) Ricketts, M. L., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 83 : 1325, 1998.
 - 24) Parks, L. L. : J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 67 : 341, 1998.
 - 25) Korbonits, M., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 86 : 2728, 2001.
 - 26) Seckl, J. R., et al. : J. Endocrinol., 136 : 471, 1993.
 - 27) Whorwood, C. B., et al. : Endocrinology, 132 : 2287, 1993.
 - 28) Yang, K., et al. : J. Mol. Endocrinol., 14 : 109, 1995.
 - 29) Hanafusa, J., et al. : Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 282 : E466, 2002.
-