

シンポジウム

3. アルドステロンの基礎と臨床：新たな展開を前にして

1) アルドステロンの生化学と生理作用

武田 仁勇

Key words : アルドステロン, アンジオテンシンII, CYP11B2, 副腎, ゲノム作用

はじめに

アルドステロンは主として副腎皮質から分泌されるミネラルコルチコイドホルモンであるが、その産生はアルドステロン合成酵素（酵素遺伝子CYP11B2）により調節されている。CYP11B2の遺伝子発現が副腎以外に心血管系、腎臓、脂肪組織、脳において報告されている。アルドステロンの分泌は主としてアンジオテンシンII(Ang II)、カリウム(K)、ACTH(adrenocorticotrophic hormone)により調節されているが、アルドステロン産生腺腫やアンジオテンシンIIブロッカー(ARB)投与時の「アルドステロンブレイクスルー」状態では、他の調節因子の関与が想定されている。アルドステロンの作用はホルモン-レセプター結合体がDNA(deoxyribonucleic acid)に結合し、転写から蛋白合成までの反応を介する「ゲノム作用」とホルモンの作用が短時間で起こりゲノムを介さない「非ゲノム作用」があり、心血管系や腎臓、脂肪組織、神経組織に直接作用し、循環器疾患やメタボリックシンドロームの病態に深く関与している。

1. 副腎におけるアルドステロンの生合成及び分泌調節

アルドステロンは副腎皮質においてコレステロールを前駆体として一連のステロイド合成酵素により合成される。コレステロールはsteroidogenic acute regulatory protein (StAR蛋白)によってミトコンドリアに移送された後、プレゲネロンになるが、StAR蛋白がステロイド合成の律速段階となる。Ang IIはStAR蛋白の活性化及びCYP11B2発現の増強によりアルドステロン分泌を刺激するが、我々はAng IIが副腎及び血管壁におけるHDL (high density lipoprotein) コレステロールレセプターであるSR-BI (scavenger receptor class B type I)を増加させることにより、アルドステロンの生合成を促進させることを報告した(図1)。大規模臨床研究においてHDLコレステロール増加による血漿アルドステロン値の上昇が報告されたが¹⁾、SR-BIが一部関与している可能性が推察される。

Ang IIは副腎におけるAT₁ (angiotensin type 1)レセプター(AT₁R)に作用し、phospholipase CからIP3 (inositol triphosphate) 及び1, 2-diacylglycerolを動かし、PKC(protein kinase C)を活性化させる。AT₁Rによるシグナルはc-ADPRiboadを介する経路も存在するが、副腎にお

たけだ よしゆう：金沢大学大学院臓器機能制御学(第2内科)

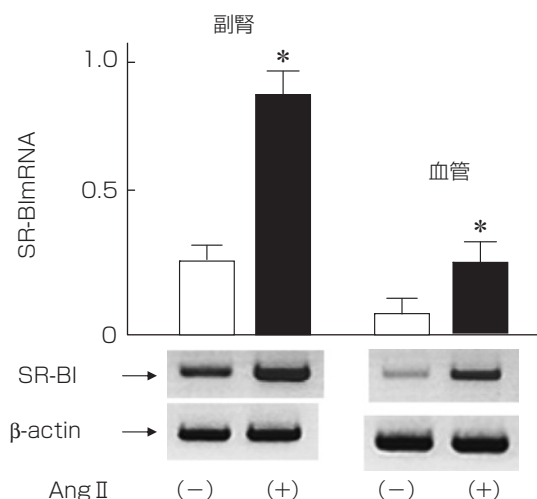


図 1. 副腎及び血管における SR-BI (HDL コレステロールレセプター) の遺伝子発現及び Ang II の影響を示す。SR-BI mRNA は Ang II 投与により増加した。*: $p < 0.05$ vs control.

いても図 2 に示すように Ang II により ADPribosyl cyclase 活性が用量依存的に増加し、アルドステロン産生腺腫においてはその酵素タンパクの発現が亢進しており、病態に関与している可能性も考えられる。

副腎では心血管系に比し AT_2 レセプター (AT_2R) が多く発現している。正常状態においては AT_2R を介する Ang II によるアルドステロン分泌の関与は少ないが、ラットを用いた実験では ARB 投与下でのアルドステロンブレイクスルー現象に AT_2R が関与しているという報告があり、我々は Ang II 依存性アルドステロン産生腺腫では腺腫内 AT_2R mRNA 発現が亢進していることを報告した²⁾が、病的状態においては AT_2R によるアルドステロン産生の関与も考えられる。

カリウムは L 型及び T 型 Ca^{2+} チャネルを介して Ca^{2+} の流入を増加させ、 $CYP11B2$ 発現を増加させる。 Ca^{2+} チャネルブロッカーによるアルドステロン分泌抑制作用が報告されているが、 Ca^{2+} チャネルブロッカーの臓器保護作用を考える上でも興味深い。

ACTH も正常状態では、StAR 蛋白や PKC、

Ca^{2+} 流入を介してアルドステロンの分泌に重要な働きをしている。我々は糖尿病を伴う高血圧患者に対して ARB 投与によりアルドステロンブレイクスルー現象 (ARB により低下したアルドステロン分泌が長期投与により投与前に増加する現象) が 2 割から 3 割の症例で観察され、このような症例では尿中アルブミン排泄が改善しないことを報告した³⁾が、血清カリウムや ACTH の変動は観察されず、アルドステロンブレイクスルー状態では、他のアルドステロン分泌調節因子の関与が想定される。

2. 副腎外臓器におけるアルドステロン合成

臨床的に両側副腎摘出術を受けた患者において血漿アルドステロンが測定できることより副腎外アルドステロン産生の可能性が考えられた。ラットの腸間膜動脈灌流標本を作製し灌流液中にアルドステロン様物質を検出し、 $CYP11B2$ mRNA の発現を確認した⁴⁾。それ以後血管以外に心臓、脳、腎臓、脂肪組織からのアルドステロン産生の可能性が報告された⁵⁻⁷⁾。副腎に比べ副腎外臓器における $CYP11B2$ mRNA 発現量やアルドステロン産生量はきわめて微量である。しかしながら両側副腎摘出高血圧ラットに選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノン投与すると血圧の上昇及び腎障害の進展が抑制された。これらの事実は副腎外アルドステロン産生が何らかの病態生理学的役割を果たしていることを示唆している。

3. アルドステロンの生理作用

古典的なアルドステロンの作用として腎遠位尿細管、集合管及び腸管の上皮細胞に存在するミネラルコルチコイドレセプター (MR) に結合し、上皮性 Na^+ チャネル (EnaC) 及び Na^+ - K^+ -ATPase を活性化することにより Na の再吸収

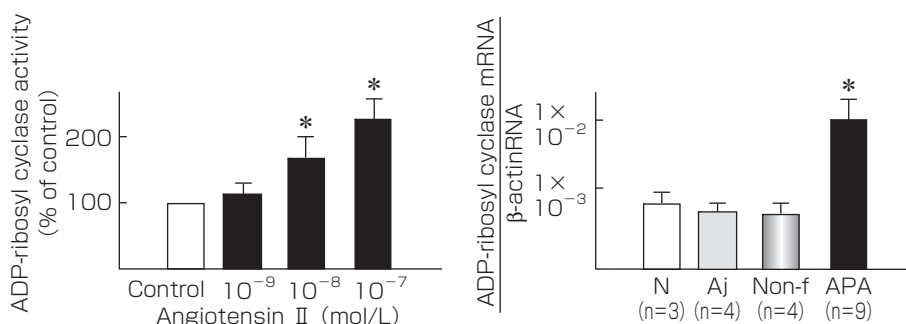


図2. Ang II 刺激による副腎における ADP-ribosyl cyclase 活性に対する影響及びアルドステロン産生腺腫及び副腎組織における ADP-ribosyl cyclase mRNA 発現量を示す. N: 正常副腎, Aj: 非機能性副腎腺腫隣接組織, Non-f: 非機能性副腎腺腫, APA: アルドステロン産生腺腫 Ang II 投与により容量依存的に ADP-ribosyl cyclase 活性は増加し (* : $p < 0.05$ vs control), APA では有意に高値を示した (** $p < 0.05$ vs N, Aj, Non-f).

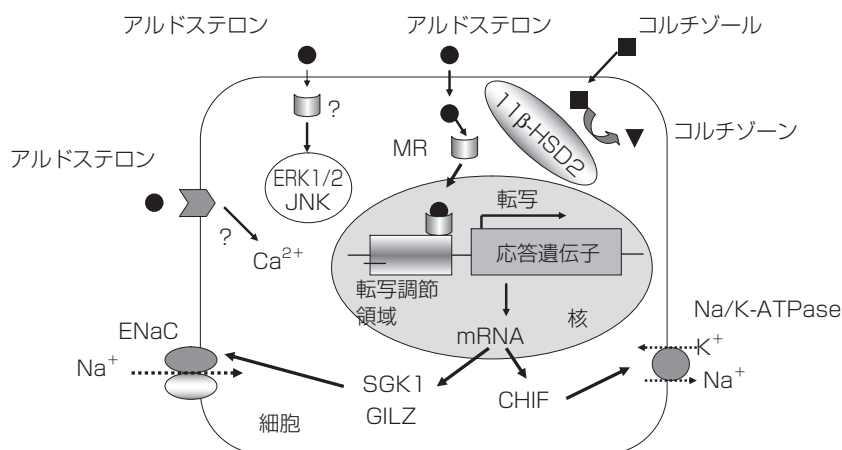


図3. アルドステロンのゲノム作用における 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 (11 β -HSD2) の役割と MR の細胞内挙動, 及びアルドステロンの非ゲノム作用を示す. CHIF: corticosteroid hormone-induced factor, SGK1: serine-threonine kinase1, GILZ: glucocorticoid-induced leucine zipper.

を促進することが知られている。その際, sgk1 (serum- and glucocorticoid-regulated kinase) 及び GILZ (glucocorticoid-induced leucine zipper) がアルドステロンの情報伝達に重要な役割を果たしている。アルドステロンが細胞質内の MR に結合することにより熱ショック蛋白がレセプターから離脱し, ホルモン-レセプター結合体は DNA 結合能を獲得し, 核内に移行し標的遺伝子

の上流の特異的塩基配列(ホルモン応答因子)を認識し結合することにより, 転写が開始されメッセージ RNA から蛋白合成までの一連の反応が進む。これらの作用は転写活性を介する反応なので“ゲノム作用”と呼ばれ, 臨床的に効果が現れるまでに数時間から数日要する。これに対してホルモンの作用が非常に短時間(秒から分単位)で起こる現象が以前より報告され, 核

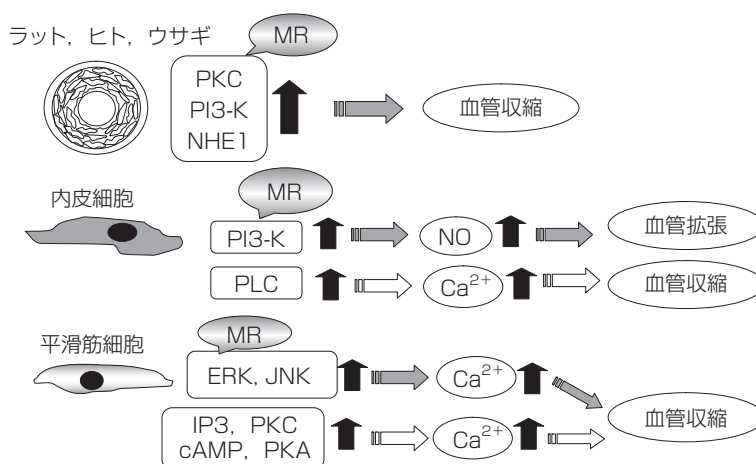


図 4. アルドステロンの血管における非ゲノム作用を示す。MRはミネラルコルチコイドレセプターを介する作用であることを示す。PKC: protein kinase C, PI3-K: phosphatidylinositol 3-kinase, NHE1: Na^+ - H^+ exchanger 1, NO: nitric oxide, PLC: phospholipase C, ERK: extracellular signal-regulated kinase, JNK: c-Jun N-terminal kinase, IP3: inositol triphosphate, PKA: protein kinase A.

を有しない赤血球などの細胞でも起こることより“非ゲノム作用”と命名されている(図3)。

4. 血管のリモデリング

高血圧の臓器障害において小血管のリモデリングは重要な前駆状態である。アルドステロンの血管リモデリング作用は一部エンドセリン(ET)を介する。アルドステロンは血管からのET-1産生を増加させ、またETレセプターである ET_A レセプターを活性化させる⁸⁾。アルドステロンはまたAng IIの血管リモデリング作用を増強させる。細胞内Caは平滑筋や心筋細胞の肥大、増殖に重要であるが、アルドステロンはカルシニューリンを介して細胞内Caを増加させリモデリングを引き起こす機序も報告されている⁹⁾。

5. 血管障害

NAD(P)Hオキシダーゼの活性化は内皮機能障害と動脈硬化に対して中心的な役割を果たし

ているが、アルドステロンは本酵素を活性化させ血管細胞における酸化ストレスを誘導する。アルドステロンにより血管細胞においてNF- κ B(nuclear factor-kappa B)やAP-1(activator protein-1)が増加する。これらのものはVCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1), IL-1(interleukin-1), IL-6など炎症性マーカーを調節していることより、アルドステロンの炎症作用に関与していることが推察される。最近アルドステロンが内皮のグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)を低下させ酸化ストレスを増大させ血管の反応性を障害させることが報告されている¹⁰⁾。アルドステロンによる小血管傷害が心筋虚血、壊死を引き起こし最終的に心線維化につながると考えられている。アルドステロンは血管壁におけるI型Ang II受容体(AT1R)の増加やアンジオテンシン変換酵素の活性化によりAng IIの血管傷害作用を増強させるといった報告やアルドステロンの血管平滑筋細胞におけるMAP(mitogen-activated protein)キナーゼに対する直接作用が関与しているという報告もなされてい

る¹¹⁾。

6. 非ゲノム作用

Wehlingらは血管平滑筋細胞へのアルドステロン投与により数分以内に細胞内へのNaの流入、ジアシルグリセロールの上昇、プロテインキナーゼC α の細胞質分画から細胞膜分画への移行が観察されるが、MRノックアウトマウスの皮膚細胞においてもこのような非ゲノム作用が観察されることより、古典的なMRを介さない作用と考え、膜レセプターの存在の可能性を報告した¹²⁾。その細胞内伝達機構としては前述したもの以外にcAMP、IP₃、MAPK、c-Src及びp38MAPキナーゼのリン酸化、Big MAPキナーゼ1(BMK1)の活性化などが挙げられている。図4に代表的なものを示すがアルドステロンブロッカーであるエプレレノンやスピロノラクトンで一部抑制されるといった報告もあり、細胞内MR-アルドステロン結合体のDNAを介さないシグナル伝達機構が想定されている。

7. アルドステロンの末梢神経系への作用

抗アルドステロン薬投与により副交感神経系の活動が増加し、心室頻拍等の不整脈が減少することが基礎研究や臨床研究から明らかにされている。末梢神経においてMRmRNAの発現が見られ、糖尿病神経症モデル動物においてアルドステロンブロッカー投与により神経症の改善が見られることより末梢神経においてもアルドステロンが何らかの役割を果たしていることが推定される。

まとめ

アルドステロンは主として副腎において生合

成され、血管や心、腎、脂肪組織、神経組織に作用し、高血圧やメタボリックシンドロームの病態や、心血管疾患、腎臓病に関与している。本邦においては2007年から選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンが臨床可能になっており、今後臨床データが待たれる。組織におけるアルドステロン産生も一部の病態では重要と考えられるが、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Barter PJ, et al: Effects of torcetrapib in patients at a high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357: 2109-2122, 2007.
- 2) Takeda Y, et al: The expression of messenger RNA for ADP-ribosyl cyclase in aldosterone-producing adenoma. *Clin Endocrinol* 62: 504-508, 2006.
- 3) Yoneda T, et al: Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor blockade in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 20: 1329-1333, 2007.
- 4) Takeda Y, et al: Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 25: 170-173, 1995.
- 5) Mizuno Y, et al: Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 103: 72-77, 2001.
- 6) Gomez-Sanchez CE, et al: Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology* 138: 3369-3373, 1997.
- 7) Nishikawa T, et al: Human renal mesangial cells produce aldosterone in response to low-density lipoprotein (LDL). *J Steroid Biochem Mol Biol* 96: 309-316, 2005.
- 8) Park JB, et al: ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension* 37: 1444-1449, 2001.
- 9) Takeda Y, et al: Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 105: 677-680, 2002.
- 10) Leopold JA, et al: Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nature Med* 13: 189-197, 2007.
- 11) Connell JMC, et al: A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocrine Rev* 29: 133-154, 2008.
- 12) Wehling M, et al: Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 76: 973-979, 1995.