

学位授与番号	医博乙第1329号		
学位授与年月日	平成7年1月18日		
氏名	高崎秀昭		
学位論文題目	機能性副腎皮質腫瘍ならびに非機能性副腎皮質腫瘍における腫瘍内チトクロームP-450活性に関する研究		
論文審査委員	主査	教授	馬淵宏
	副査	教授	小林健一
		教授	松田保

内容の要旨及び審査の結果の要旨

強力な水、電解質作用を有する副腎球状層ホルモンであるアルドステロンは、Na制限、K負荷により分泌が刺激される。1983年Meuliらは、ラットにK⁺添加食を与えると球状層ミトコンドリア中に分子量49,000の蛋白が誘導されることを見出し、この蛋白がアルドステロン合成酵素であろうと想定した。その後、この蛋白がウシP-450 11 β に対する単クローン抗体と免疫交差性をもつことから、酵素学的にもMeuliの説は支持されるに至った。一方、ヒトにおいてアルドステロン過剰を引き起こす代表的疾患の一つである原発性アルドステロン症患者の血中および腺腫内ステロイドホルモンの分析では、18位水酸化反応の亢進が報告されておりアルドステロン合成におけるこれらミトコンドリアP-450の関与が注目された。本研究により、ミネラルコルチコイド分泌過剰症は、ミトコンドリアP-450 11 β の活性亢進に基づく結果であることが解明された。本研究はその後の遺伝子CYP11B1、CYP11B2発現実験の基礎となり、その先駆的成果は高く評価されるものと考えられる。また副腎における機能性腫瘍の代表的疾患の一つであるクッシング症候群においてもその病態発生にミクロゾームP-450 17 α の亢進が関与していることも解明された。今日、副腎ホルモン分泌過剰に対して各種ホルモン合成阻害剤が使用され有効性が実証されているが、これら酵素阻害薬の作用機序に関しても各種チトクロームP-450を介した阻害様式が考えられている。臨床的に問題となるのは非選択的合成阻害薬の使用による広汎な副腎機能低下である。本研究は、副腎皮質ホルモン過剰症例に酵素阻害剤を投与する際、ステロイド合成の面からより選択的な薬剤の投与を可能にし、副作用を回避し得るという点においても有用な研究といえる。一方、非機能性副腎腺腫に関してステロイド産生能を有しているか否かという問題は未だ十分解明されていない。本研究の結果では、非機能性副腎腺腫例の全例でいずれのチトクロームP-450活性も測定可能であった。この事実は、非機能性副腎腺腫は何等かのステロイド合成能を有すると考えられる。近年、明かな臨床症状を欠く前クッシング症候群が相次いで報告されており、非機能性副腎腺腫の中にも当該例が含まれるものと想定される。今後の副腎疾患におけるP-450異常に関与する発現因子の解明につながる重要な研究と評価された。