

# ホルモン産生腺腫の成因に関する遺伝子学的研究

著者	武田 仁勇
著者別表示	Takeda Yoshiyu
雑誌名	平成9(1997)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1997-1998
ページ	3p.
発行年	2001-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00053193">http://doi.org/10.24517/00053193</a>



KAKEN
2000
28

金沢大学

心筋細胞にける<sup>お</sup>ステロイドホルモン合成酵素の解明及びその病態生理学的意義

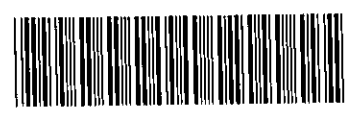
11838003

平成 11 年度～平成 12 年度科学研究費補助金(基盤研究 C(2))研究成果報告書

平成 13 年 3 月

研究代表者 武田仁勇  
(金沢大学医学部助教授)

金沢大学附属図書館



8000-96455-4

学

ミネラルコルチコイドホルモンは副腎皮質において産生されるが、副腎外臓器における産生に関して、我々はアルドステロンが血管壁から直接産生され、その調節は副腎同様レニン・アンジオテンシン系、カリウムの影響を受けることを報告した(Hypertension 1995)。培養血管細胞におけるアルドステロン合成酵素メッセンジャー RNA の存在、培養平滑筋細胞における肥大、増殖に対するアルドステロンの直接作用に関して検討し(J. Biol. Chem. 1994)、血管から産生されるアルドステロンが高血圧等の病態に関与していることが考えられた。血管壁からはアルドステロン以外にグルココルチコイドも直接産生されその合成酵素も血管壁に存在していること(Endocrinology 1994)、培養血管細胞においてアルドステロン合成酵素はアンジオテンシン II 及びカリウムにより調節を受け、コルチゾール合成酵素は ACTH の影響を受けることを見いだした(J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996)。血管から産生されるアルドステロンの病態生理学的役割に関して脳卒中易発症高血圧ラットにおいて高血圧発症前から血管性アルドステロンは高値を示すことより、本モデルにおける高血圧発症に関与している可能性が考えられた(Hypertension 1997)。心筋にも同様にアルドステロンをはじめとするステロイド合成酵素が存在するか検討した。

#### 1)ラット心筋におけるアルドステロン産生、及び合成酵素の存在の証明

ラット心臓灌流標本を用いて灌流液中にアルドステロンの存在を高速液体クロマトグラフィ(HPLC)、ガスクロマトグラフ-質量分析型(GC/MS)を用いて検討を行い、アルドステロンと同等の質量を有するステロイドの存在を確認した。次に心臓をホモジナイズし、<sup>[14C]</sup>-DOC を加え培養し、培養液を HPLC を用いて分離しアルドステロンの標準ピークに一致する分画を採取し放射活性を測定し、アルドステロンまで変換されるか検討を行なった。心筋におけるアルドステロン合成酵素メッセンジャー RNA(mRNA)の存在を証明するために、心筋から RNA を抽出し逆転写酵素で処置後、アルドステロン合成酵素遺伝子に特異的なプライマーを用いて PCR を行い mRNA の発現を検討した。心筋におけるアルドステロン合成酵素遺伝子 mRNA の発現は副腎に比べて 100 分の 1 程度と弱かったが、検出可能であった。

#### 2)ラット心筋におけるアルドステロン合成調節機構の解明

ラットにアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II を投与し、また副腎全摘ラットを作製し心臓からのアルドステロンの産生、及び心筋におけるアルドステロン合成酵素活性及び mRNA の発現に対する影響を検討した。心筋におけるアルドステロン合成は副腎同様アンジオテンシン II 及び K により調節をうけ、ACTH の影響は見られなかった。

#### 3) 脳卒中易発症自然発症高血圧ラット(SHRSP)における検討

心筋から産生されたアルドステロンが SHRSP の心肥大進展に及ぼす影響について検討した。心肥大との関連について検討すると、心筋からのアルドステロン産生、合成酵素活性、mRNA の発現は心肥大の進展とともに増加し、心肥大の病態に関与していることが示唆された。次に副腎からのアルドステロンの影響を除外するために、SHRSP の両側副腎摘出を行い、アルドステロン受容体拮抗薬であるスピロラク톤を投与し心肥大の変化について検討した。両側副腎摘出 SHRSP においても心肥大の進展がみられたが、スピロラク톤投与により心肥大の進展は予防できた。これらのことより心筋から産生されるアルドステロンは心肥大の病因に一部関与していることがさらに示唆された。

研究組織

研究代表者 : 武田 仁 勇 (金沢大学医学部助教授)

研究経費

平成 11 年度	2,200 千円
平成 12 年度	900 千円
計	3,100 千円

研究発表

(1) 学会誌 (Y. Takeda, T. Yoneda, et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 141 巻, 2000 年 5 月  
Y. Takeda, T. Yoneda, et al. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 36 巻, 2000 年 10 月  
Y. Takeda, T. Yoneda, et al. Effects of high sodium intake on cardiovascular aldosterone synthesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* 19 巻, 2001 年 3 月)

(2) 口頭発表 (武田仁勇、米田隆、他 心筋からのアルドステロン産生-SHRSP での検討-第 22 回日本高血圧学会 1999 年 10 月 23 日  
武田仁勇、米田隆、他 心筋におけるアルドステロン産生の食塩による影響 第 3 回日本心血管内分泌代謝学会 1999 年 11 月 27 日  
武田仁勇、米田隆、他 高血圧性心肥大における心臓性アルドステロンの病態生理学的意義 第 23 回日本高血圧学会 2000 年 10 月 20 日  
Y. Takeda, T. Yoneda, et al. Cardiac aldosterone synthesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第 18 回国際高血圧学会, 2000 年 8 月 23 日  
Takeda, T. Yoneda, et al. Gene expression of CYP11B2 (aldosterone synthase gene) in the cardiovascular tissues of genetically hypertensive rats. 実験的及びヒト高血圧の遺伝に関する国際シンポジウム 2000 年 8 月 17 日