

認された。DEXとCVZを対比して検討した結果、リガンド結合後の核移行と転写活性化は同様に観察されるものの、LBDの構造は微妙に異なっている可能性が示唆された。野生型を用いた検討では両リガンドの差異は小さいが、各種変異GRを、用いた場合それはきわだっている。その分子機構の詳細は今後の検討を待たねばならないが、核内におけるGRの働きをリガンドによって多様に制御しうる可能性を示した点で今後の臨床応用も期待される。

E. 結論

CVZはGR特異的リガンドあるとともに、GRのLBDとの結合様式もDEXなどとは異なっている。

F. 健康危険情報 とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Noritada Yoshikawa, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Isao Makino, Hirotohi Tanaka.: Distinct interaction of cortivazol with the ligand binding domain confers glucocorticoid receptor specificity. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 5529-5540.

2) Tetsuya Nakamura, Rika Ouchida, Tsunenori Kodama, Toshiyuki Kawashima, Yuichi Makino, Noritada Yoshikawa, Sumiko Watanabe, Chikao Morimoto, Toshio Kitamura, and Hirotohi Tanaka.: Cytokine Receptor Common Subunit-mediated STAT5 Activation Confers NF- κ B Activation in Murine proB Cell Line Ba/F3 Cells *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 6254-6265.

3) Saeko Kataoka, Akihiko Kudo, Hiroshi Hirano, Hayato Kawakami, Toshio Kawano, Eiji Higashihara, Hirotohi Tanaka, Françoise Delarue, Jean-Daniel Sraer,

Tomoatsu Mune, Zygmund S. Krozowski, and Kunimasa.: Yan 11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Is Expressed in the Human Kidney Glomerulus *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 877-882.

4) Takeyuki Nishi, Noriaki Shimizu, Masaki Hiramoto, Iwao Sato, Yuki Yamaguchi, Makoto Hasegawa, Shin Aizawa, Hirotohi Tanaka, Kohsuke Kataoka, Hajime Watanabe, and Hiroshi Handa.: Spatial redox regulation of a critical cysteine residue of NF- κ B *in vivo* *J. Biol. Chem.*, 2002; 277(36): 44548-44556.

5) Yuichi Makino, Arvydas Kanopka, William J. Wilson, Lorenz Poellinger, Hirotohi Tanaka.: IPAS is an hypoxia-inducible splicing variant of the HIF-3a locus. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(36): 32405-32408.

6) Miyuki Itoh, Masaaki Adachi, Hiroshi Yasui, Mutsuhiro Takekawa, Hirotohi Tanaka, Kohzoh Imai.: Nuclear export of glucocorticoid receptor is enhanced by c-Jun N-terminal kinase-mediated phosphorylation. *Mol Endocrinol.* 2002 Oct; 16(10): 2382-92.

7) Satoshi Iwata, Hiroshi Kobayashi, Pikako Miyake-Nishijima, Takahiro Sasaki, Akiko Souta-Kuribara, Mamoru Nori, Osamu Hosono, Hiroshi Kawasaki, Hirotohi Tanaka, Chikao Morimoto.: Distinctive signaling pathways through CD82 and beta1 integrins in human T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2002 May; 32(5): 1328-37.

8) Masaki Hiramoto, Noriaki Shimizu, Takeyuki Nishi, Daisuke Shima, Shin Aizawa, Hirotohi Tanaka, Mamoru Hatakeyama, Haruma Kawaguchi, Hiroshi Handa.: High-performance affinity beads for identifying anti-NF- κ B drug receptors. *Methods Enzymol.* 2002; 353: 81-88.

9) Hiroshi Kobayashi, Osamu Hosono, Tsuneyo Mimori, Hiroshi Kawasaki, Nam

Hoang-Dang, Hirotooshi Tanaka, Chikao Morimoto.: Reduction of serum soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV enzyme activity and its correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 2002; 29: 1858-1866.

10) Naoko Hisakawa, Hirotooshi Tanaka, Osamu Hosono, Rikako Nishijima, Yasuyuki Ohashi, Seiji Saito, Kozi Nishiya, Kozo Hashimoto, Chikao Morimoto.: Aberrant responsiveness to RANTES in synovial fluid T cells from patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2002;29 (6): 1124-34.

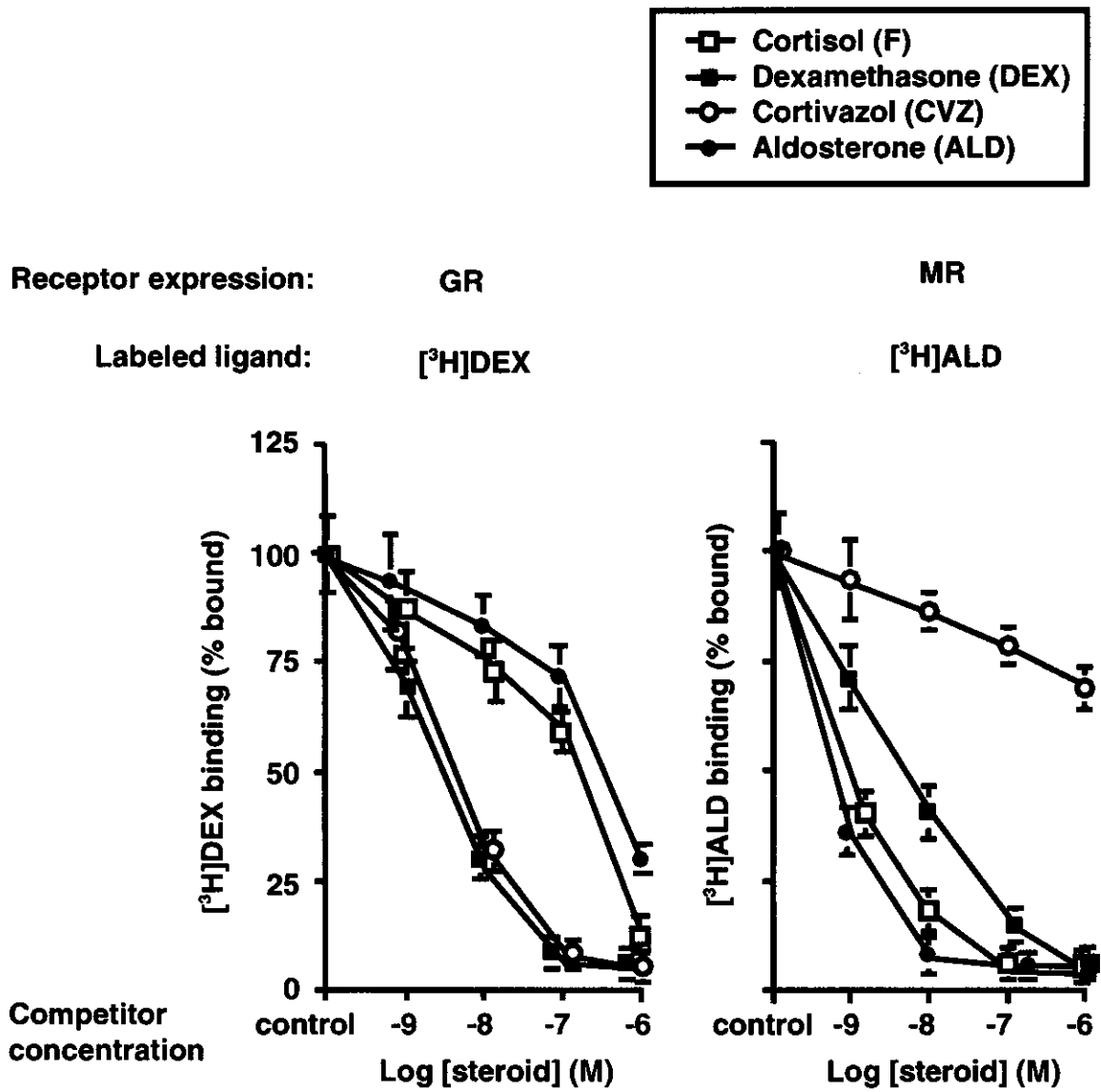
11) Rika Ouchida, Masatoshi Kusahara, Noriaki Shimizu, Tetsuya Hisada, Yuichi Makino, Chikao Morimoto, Hiroshi Handa, Fumitaka Osuzu, and Hirotooshi Tanaka.: Suppression of NF- κ B-dependent gene expression by a hexamethylene bisacetamide-inducible nuclear protein HEXIM1 in human vascular smooth muscle cells. Genes to Cells., in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況
とくになし。

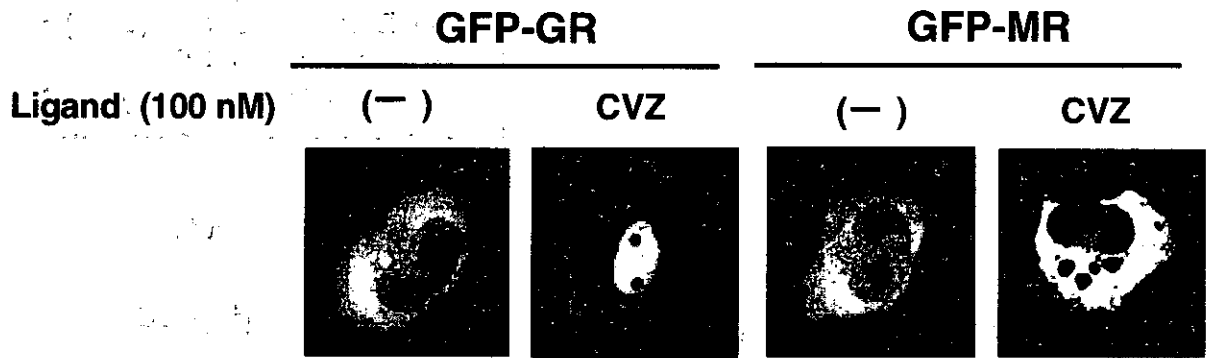
表

Receptor / Ligand	Nuclear translocation				GRE-dependent transactivation			
	F	DEX	CVZ	ALD	F	DEX	CVZ	ALD
GR-(1-777) (wild-type)	++	++	++	++	++	++	++	++
GR-(1-774)	-	+	++	-	-	+	++	-
GR-(1-765)	-	-	+	-	-	-	+	-
GR-(1-750)	-	-	-	-	-	-	-	-

Figure 1



☒ 2



☒ 3

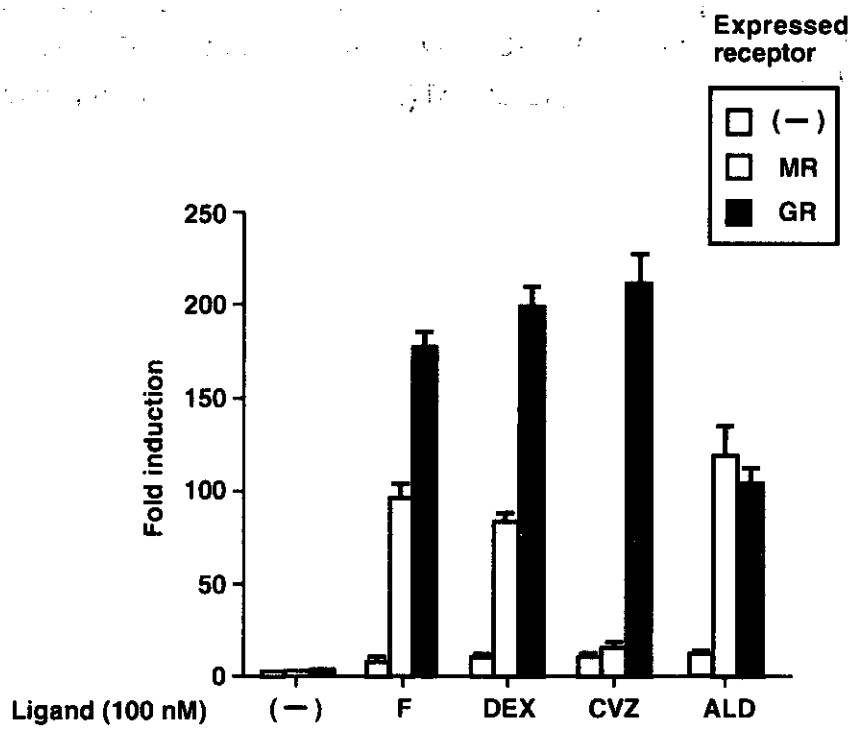


Figure 4

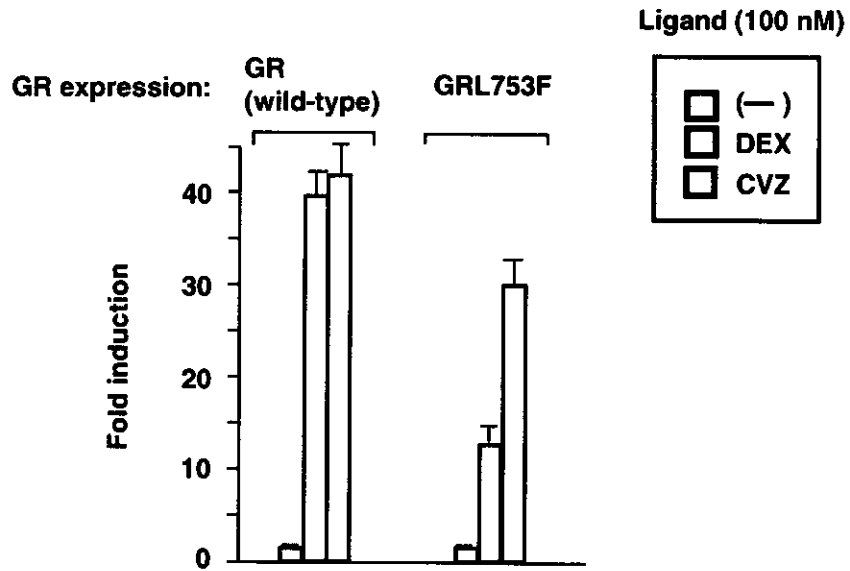
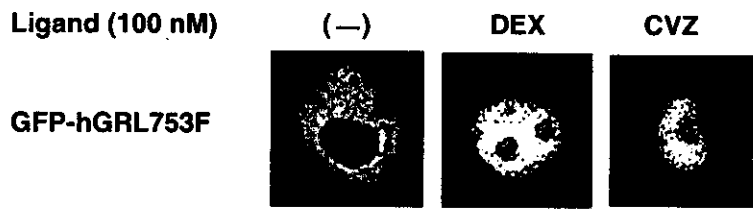
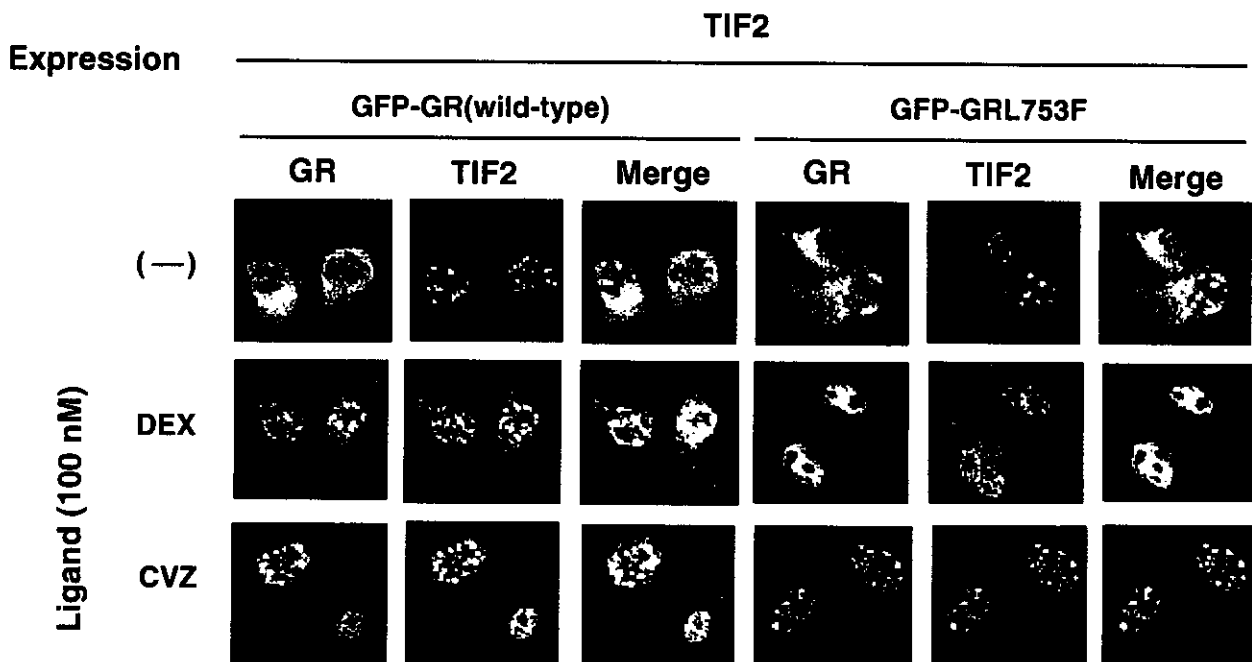
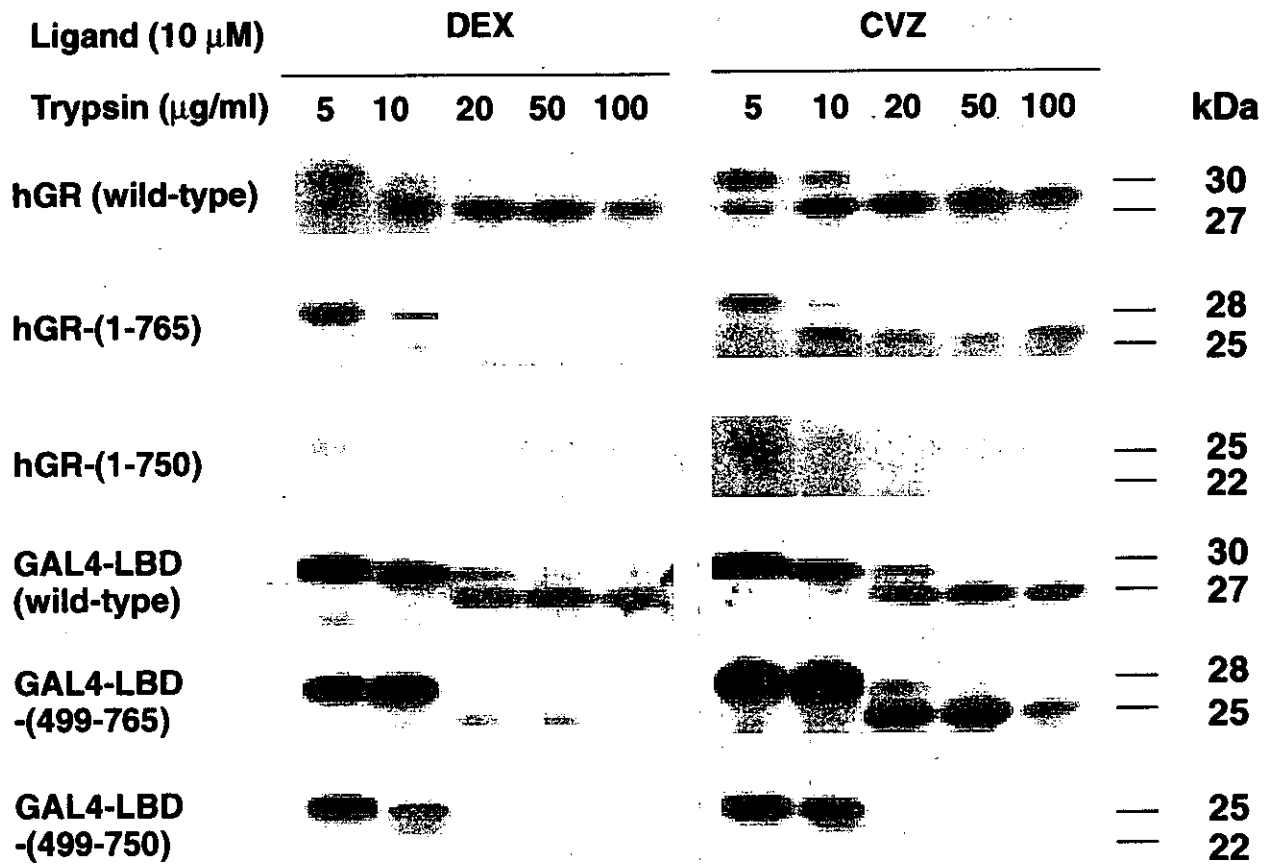


Figure 5





(3) 11 β -HSD および DHEA

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 遺伝子の プロモーター活性に及ぼす転写共役因子の解明

中川 祐一、Karen Chapman*、中西 俊樹、Jonathan R Seckl*、大関 武彦
浜松医科大学小児科 *Edinburgh大学分子内分泌学

研究要旨

グルココルチコイドは生体の様々な場所において、様々な生理作用を示す生体にとって必須のホルモンである。しかしその代謝調節機序については必ずしも明らかにされていない。本年度における研究では受容体前におけるグルココルチコイド代謝調節機序を明らかにすることを目的とし、グルココルチコイド代謝のキーエンザイムである11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11HSD1)遺伝子のプロモーター活性に及ぼす転写共役因子の解明を行った。結果はHepG2(肝細胞)を用いた研究ではグルココルチコイド応答遺伝子を調節することが知られており、脂肪細胞の分化においても重要な役割を果たすC/EBP α は11HSD1遺伝子のプロモーター活性を増加させた。また肝臓におけるsteroidogenic factor-1(SF-1)類似物質であるliver receptor homologue-1(LRH1)およびestrogen related receptor 2(ERR2)も11HSD1遺伝子のプロモーター活性を増加させた。一方PPAR α 、PPAR γ は11HSD1遺伝子のプロモーター活性を減少させた。またC/EBP β はC/EBP α による11HSD1遺伝子のプロモーター活性の増加を抑制した。C/EBP α およびC/EBP β のノックアウトマウスを用いた遺伝子発現の解析でもC/EBP β はC/EBP α による11HSD1遺伝子発現の増加を抑制しているという結果を認めた。これらより様々な転写共役因子が11HSD1遺伝子のプロモーター活性に作用しグルココルチコイド代謝に関与していることが示唆された。特にC/EBPファミリーが11HSD1遺伝子のプロモーター活性調節の主要因子であることが明らかにされた。

A. 研究目的

生体にとって必須のホルモンであり、様々な生理作用を示すグルココルチコイドの代謝調節機序を明らかにする。そのためグルココルチコイド代謝のキーエンザイムである11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11HSD1)遺伝子のプロモーター活性に影響を及ぼす転写因子を解明し、その作用を解析する。これにより質の良いグルココルチコイド療法の開発にも貢献できることが期待される。

B. 研究方法

(対象)

グルココルチコイドの主要な標的臓器であり11HSD1が豊富に存在する肝臓の培養細胞であるHepG2にて解析を行った

(方法)

1. 11HSD1遺伝子のプロモーター領域(-1799/+49)を転写因子C/EBP α 、C/EBP β 、PPAR α 、PPAR γ 、LRH-1、ERR1、ERR2とともにHepG2にリン酸カルシウム法にてトランスフェクションし、ト

ランスフェクション後48時間におけるルシフェラーゼ活性を測定した。

2. C/EBP α および C/EBP β ノックアウトマウスの肝細胞における11HSD1遺伝子の発現をノーザンブロット法にて解析した。

C. 研究結果

1. C/EBP α 、ERR2(図1)およびLRH-1(図2)は11HSD1遺伝子のプロモーター活性を増加させた。一方PPAR α 、PPAR γ (図2)は11HSD1遺伝子のプロモーター活性を減少させた。ERR1は11HSD1遺伝子のプロモーター活性に影響を与えなかった(図1)。C/EBP β は単独では11HSD1遺伝子のプロモーター活性を増加させたがC/EBP α とともに遺伝子導入した場合はC/EBP α による11HSD1遺伝子のプロモーター活性の増加を抑制した。
2. C/EBP α ノックアウトマウスの肝臓における11HSD1の遺伝子発現は減少していた(図3)。一方C/EBP β ノックアウトマウスの肝臓における11HSD1の遺伝子発現は増加していた(図3)。

D. 考察

グルココルチコイドは生体に必須のホルモンであり様々な場所で様々な生理作用を示す。そしてグルココルチコイドの代謝調節においては11HSD1および11HSD2の2種類の酵素が重要な役割を果たしている。特に11HSD1は活性型のグルココルチコイドを不活性型にするdehydrogenase作用とその逆方向のreductase作用の双方向性の作用を示すことがわかっている。生体内ではreductase作用が強いことも知られている。

しかし11HSD1を調節する因子については我々の研究¹⁾を含めいくつかの報告²⁾がなされているが不明な点が多く、遺伝子の転写

調節機序についてはほとんど明らかにされていない。

今年度の研究により11HSD1のプロモーター活性を調節する転写因子の一部が明らかにされた。特に脂肪細胞の分化にとって重要な作用を示すC/EBPファミリーが11HSD1遺伝子のプロモーター活性の調節に重要な役割を持つことが明らかにされた。今年度の研究は肝細胞における解析であったが脂肪細胞においても同様な結果が予測され今後検討すべき課題であると思われた。

またエストロゲン関連受容体として発見されたERR1およびERR2³⁾の作用についてはいままでよく知られていなかったが今年度の研究によりERR2が11HSD1遺伝子の転写調節に関与していることが示唆された。ERR2の作用についてはグルココルチコイド受容体遺伝子との関連についても報告⁴⁾されており、グルココルチコイド代謝および作用機序にERR2が関与しているものと思われた。

11HSD1遺伝子のプロモーター活性にはPPAR α 、PPAR γ 、LRH-1等の転写因子も影響を与えることが示され、様々な転写因子が11HSD1遺伝子の転写調節に関与していることが示され、グルココルチコイド代謝の複雑性が示唆された。今後組織特異的な検討も必要であると考えられた。

11HSD1の特徴として作用の双方向性があげられるが、その方向が何によって決定されているのかについては補酵素との関係などが推測されているが現在のところはっきりしていない。今後、今年度の研究にて明らかにされた転写因子との関連も含め、11HSD1の作用の方向を決定する因子の解明も今後の課題であると思われた。

E. 結論

今年度の研究により様々な転写因子が

11HSD1遺伝子の転写調節に関与していることが示された。特にC/EBPファミリーの重要性が明らかにされた。今後11HSD1の方向を決定する因子の解明、組織特異的な11HSD1の調節機序の解明が研究課題であると思われた。

文献

- 1) Liu YJ., Nakagawa Y., Nasuda K., et al: Effect of growth hormone, insulin and dexamethasone on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity on a primary culture of rat hepatocytes. *Life Sci.* 1996; 59: 227-234.
- 2) Chapman KE., Kotelevtsev YV., Jamieson PM. et al: Tissue-specific modulation of glucocorticoid action by the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Biochem Soc Trans.* 1997; 25:583-587.
- 3) Evans RM.: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889-895.
- 4) Trapp T., Holsboe F.: Nuclear orphan receptor as a repressor of glucocorticoid receptor transcriptional activity. *J Biol Chem* 1996; 271: 9879-9882.

F. 研究発表

学会発表

- 1) Karen E. Chapman, Val Lyons, Claire Hammersley, Yuichi Nakagawa, Jonathan R. Seckl: A cell-type-specific repressor in the promoter of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene. 11th International Congress on Hormonal Steroids. 2002. Oct. 23 Fukuoka.
- 2) 中川祐一、中西俊樹、李仁善、藤澤泰子、Karen Chapman、Jonathan R Seckl、大関 武彦：グルココルチコイド代謝調節に関する検討-11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1の転写調節機序の解明、第16回日本小児脂質研究会、平成14年11月30日、浜松。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



図 1 : 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1
プロモーター活性におよぼす転写因子の作用 1

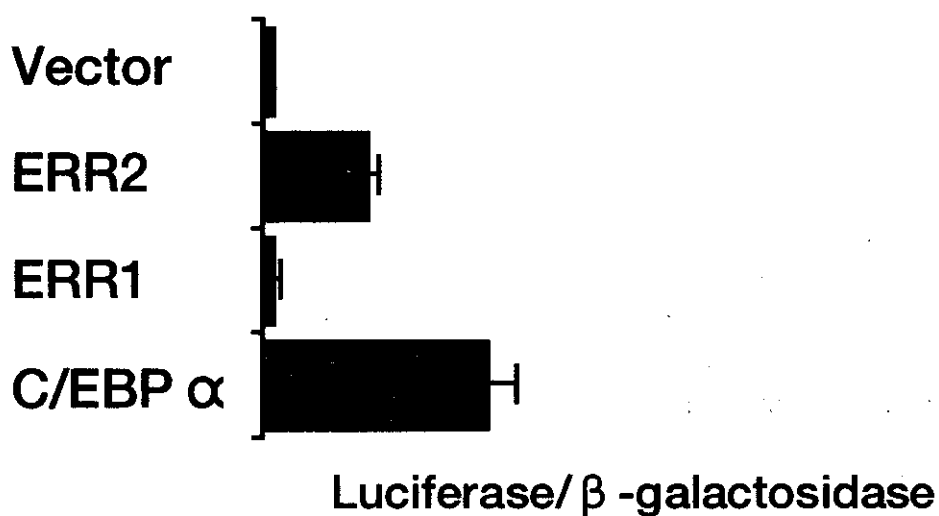


図 2 : 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1
プロモーター活性におよぼす転写因子の作用 2

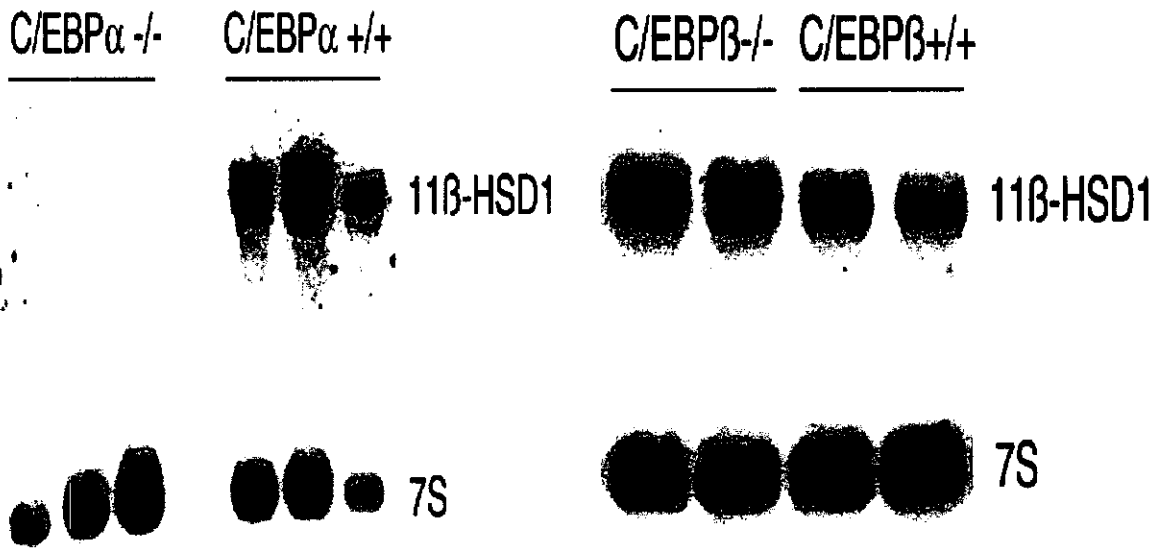


図 3 : C/EBP α ノックアウトおよび C/EBP β ノックアウトマウスの肝臓における 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 遺伝子発現

11 β HSD タイプ 2 遺伝子の CA リピート多型と電解質・糖代謝との関連

安田 圭吾、宗 友厚、諏訪 哲也、森田 浩之、伊藤 勇、棚橋 弘成、磯村 幸範
岐阜大学第三内科

研究要旨

コルチゾール(F)とコーチゾン(E)間の代謝を担う11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD)には2種のアイソザイムが存在し、Type 1はグルココルチコイド作用、Type 2 (HSD2)はミネラルコルチコイド作用、を修飾する重要なpre-receptor機構である。本研究では、HSD2遺伝子第1イントロ内のCAリピート多型と高血圧や2型糖尿病(DM)との関連分析を行うとともに、電解質・糖尿病関連の表現型や中間表現型(尿中・血中フリーE/F比)との関連につき検討した。計12種類のアリルを検出(12, 15~25CAリピート)し、短CAリピート数は2峰性に分布していた。高血圧との関連は認められなかったが、短CAリピート数のアリル頻度は正常・DM間に有意差(P=0.021)を認めた。またCAリピート数と中間形質との直線相関は検出されなかったが、尿中Na・K排泄量やKクリアランスとの正相関や血中インスリン値との負相関が見られた。遺伝的なHSD2活性の低下による血中或いは一部組織内でのglucocorticoid availabilityの変化が2型糖尿病の発症に影響する可能性が示唆された。

A. 研究目的

11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素(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(F)と不活性型グルココルチコイドであるコーチゾン(E)の間の代謝・変換を担う酵素であり、レセプター前の段階で活性型グルココルチコイド濃度を調節している。異なる遺伝子の産物として2種類のアイソザイムが存在するが、このうちdehydrogenase(F \rightarrow E)活性のみを有するタイプ2(HSD2)はミネラルコルチコイドレセプターの防御機構、主にreductase(E \rightarrow F)として働くタイプ1はグルココルチコイド作用の増幅・調節機構、と捉えられている。

体液・血圧調節に必須の役割を演じるミネラルコルチコイドであるが、その経路にはアルドステロン生合成から、プレレセプター機構であるHSD2を経て効果発現(上皮

性Naチャンネル)に到るまでに複数の過程が存在する。各過程の遺伝子異常が血圧異常症を来たすが、これらの単一遺伝子異常による血圧異常症は、生体のhomeostasisを凌駕するような極端な場合であり頻度も稀である。しかし、各ステップに存在する比較的頻度の高い遺伝的多様性(多型)が腎での電解質排泄などを介して高(低)血圧症の成因に関与する可能性が考えられる。

これまでの検討では、本邦例ではHSD2遺伝子HSD11B2のプロモーター・コード領域には頻度の高い多型は検出されなかった¹⁾が、第1イントロン内にマイクロサテライト多型の存在が判明している。発現実験ではCAリピートが長いとHSD2発現の低下が見られるが、逆に血圧の食塩感受性はCAリピートが短い方が高い、との一見矛盾する結果が報告²⁾されている。また我々の検討では、尿中F/E比のみならず血中F/E比も、

通常はHSD2活性をより強く反映する^{3,4)}ことが判明しており、HSD2が血中グルココルチコイド濃度の調節機構として働く可能性が示唆される。HSD2活性の変化が血中や組織中でのグルココルチコイド濃度に影響し、血圧のみならず糖代謝や脂質代謝に影響することも予想される。

今回の研究では、CAリピート多型と高血圧や糖尿病との関連分析、尿電解質排泄や糖代謝に関連する表現型との関連、さらに中間表現型と想定される尿中・血中フリーE/F比との関連、などについて検討した。

B. 研究方法

1. 対象と方法

血圧に関しては140/90mmHg未満で心血管系疾患がなく降圧剤を服用していない正常血圧者(NTN)361例および高血圧患者(HTN)161例を、糖代謝に関してはAmerican Diabetes Associationの基準に基づく正常耐糖能者(ND)386例・impaired fasting plasma glucose(IFG)20例・境界型(IGT)87例・2型糖尿病(DM)146例を対象とした(Table 1)。このうち正常男性174例において24時間蓄尿を行い、後述の電解質・ホルモン測定に供した。

HSD11B2第1イントロンのCAリピート多型はPCR-変性PAGE法により検討した。すなわち、50ngのgenomic DNAサンプルをtemplateとして、premix buffer D(Epicentre Technologies)とEx Taq DNA polymerase(TaKaRa)、T4 polynucleotide kinaseにて $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATPラベルしたプライマー(sense; 5'-TCA GGT CAG AAC TGG GAG GTC-3', antisense; 5'-TGG AGA GGG AGG CAA GCA TAT-3')を用いて、initial denaturation 96°C 2分後、96°C 20秒-63°C 20秒-72°C 22秒を28~30サイクルにて

PCRを行い、30%formamide含有6%ポリアクリルアミドゲル泳動~乾燥後、Hyperfilm MPに-20°C一晩露出した。

2. CAリピート数と表現型(生化学検査・ホルモン値などの臨床データ)との関連

対象の一部で、既報^{3,4)}のenzyme linked immuno-sorbent assays(ELISA)法により、尿中・血中コーチゾン(E)・コルチゾール(F)を測定し、その比(uE/F・pE/F)を算出した。24時間尿中アルドステロン排泄量(uAld)はRIA法により測定した。

データはMean±SEまたはSDで表し、アリル頻度差はカイ二乗検定により、長・短CAリピート数(CAL・CAS)と臨床・生化学データとの間の相関についてはSpearman順位相関により、CAS(2峰性に分布)に関する2群間の有意差検定はGeneral Linear Model Procedureにより、検討した。いずれもStatistical Analysis System v. 6.12を使用し、年齢・性別・BMI・拡張期血圧(uE・uFと有意に負相関、uE/Fとは正相関したため)を補正した後に検討した。

C. 研究結果

1. CAリピート数の分布および疾患との関連

CAリピート数が12、15~25、計12種類のアリルを検出し、短CAリピート数(CAS)は2峰性に分布していた。高血圧との関連に関する検討ではNT・HT群間にアリル頻度差は認められなかった(Fig. 1)が、糖代謝との関連に関する検討では、CASについてアリル頻度差(Kruskal-Wallis Test; $\chi^2=7.07$, P=0.029)を検出(Fig. 2)、CAS 19以下の頻度は、N 33.9%、IFG 30.0%、IGT 36.8%、DM 23.3%であり、N・DM間にアリル頻度差($\chi^2=5.13$, Fisherの

直接法 $P=0.021$)を認めた。

2. CAリピート数と尿中電解質・アルドステロン排泄量との相関

正常者多数例の24時間蓄尿を用いて検討したところ、CASに関してはリピート数との有意な相関は検出されなかった。しかし、長CAリピート数(CAL)と尿中Na・K排泄量およびKクリアランスとの間には有意な直線的正相関が認められた(Table 2)。

3. CAリピート数と中間表現型との相関

Intermediate phenotypeと考えられる尿中コルチゾール・コーチゾン排泄量やその比、あるいは血中E・Fやその比、などの指標との関連について検討したが、CAS・CALともに有意な直線的相関は検出されなかった(Table 2)。

4. CAリピート数と糖代謝指標との相関

糖代謝指標についての検討では、CASは有意な相関は認めなかったが、CALは空腹時血中インスリン濃度、HOMA-RおよびHOMA- β と負に相関した(Table 2)。

5. CAS分布により2群分けした場合の検討

明らかに2峰性分布を示す短CAリピート数(CAS)について2群に分けて検討した。CAS 20以上の群では、尿中コルチゾール・コーチゾン排泄量がCAS 19以下群より有意に高値であり(Table 3)、uFの方が顕著であった。有意ではないもののuE/Fは低値であり、CAリピートが長いとHSD2発現が低下するとの発現実験の結果²⁾を支持するものと考えられた。

D. 考察

今回の日本人における検討で、*HSD11B2*第1イントロンのCAリピート多型について計12種類のアリルを検出し、かなりpoly-

morphicである事が確認された。また、既報^{2,5)}と比較すると、日本人におけるアリル頻度分布は白人と黒人との中間に位置することが示唆され、いわゆる儉約遺伝子仮説という観点からは、予想される結果といえる。しかし、高血圧症との有意な連関は検出されず、2峰性に分布する短CAリピート数(CAS)に関して検討すると、むしろ2型糖尿病との連関、すなわち*HSD11B2*の発現が元来低下していると2型糖尿病を発症しやすい可能性が示唆された。

まず生理的な調節機序を検討するため^{1,3)}、さらにCAリピート数との関連を見るために、正常者多数例の24時間蓄尿での検討を行った。CASに関してはリピート数との有意な直線的相関は検出されなかったが、長CAリピート数(CAL)と尿中Na・K排泄量およびKクリアランスとの間には有意な直線的正相関が認められた。CAリピートが長いとHSD2発現が低下するとの発現実験²⁾の結果を間接的に支持し、本多型がミネラルコルチコイド作用の遺伝的規定因子である可能性を示唆する結果である。しかし、尿中Na排泄量やFENaとCALとの正相関は、むしろNa排泄・貯留機構や塩分摂取欲との関連を示唆する結果とも考えられる。

今回の検討では、長・短CAリピート数(CAS・CAL)と、中間形質と想定した尿中フリーE/F比或いはE・F排泄量との間には有意な直線的相関は検出されなかったが、明らかに2峰性分布を示すCASについての2群間の検討では、CAリピートが長いとuFが高値・有意ではないもののuE/Fは低値であり、やはり発現実験の結果²⁾を支持するものと考えられた。臨床的に腎HSD2活性を反映すると想定されるuE/F比は、確かに尿中K排泄量と負相関し、FENaと正相関しており³⁾、MC作用の反映と考えられる。ただ、拡張期血圧と正相関、尿中Na排泄量とは負に相関しており、腎HSD2の活性あるいは発

現が他の因子の影響を受ける可能性、言い換えればアルドステロンとは別の調節機構として働いている可能性が考えられる。

さらに今回、2峰性に分布するCASと2型糖尿病との関連が明らかとなった。糖代謝指標とCAリピート数との直線相関は認めないものの、CALは空腹時血中インスリン濃度、HOMA-RおよびHOMA- β と負に相関した。遺伝的なHSD11B2の発現低下が、血中或いは組織内で軽度なコルチゾール過剰をきたし、インスリン分泌を抑制するという機序も考えられる。いずれにせよ、HSD2の活性や発現の調節機構の解明が今後の課題である。

E. 結論

HSD11B2第1イントロンのCAリピート多型は、尿中Na・K排泄量やKクリアランスとの正相関が見られるものの、高血圧症との関連は明らかではなかった。2型糖尿病ではリピート数の長いアレルの頻度が高く、遺伝的なHSD2活性の低下による血中或いは一部組織内でのglucocorticoid availabilityの変化がその発症に影響する可能性が示唆される。

参考文献

- 1) 安田圭吾、宗 友厚、棚橋哲也、伊佐治真子、諏訪哲也、柴田俊朗、森田浩之：腎型(Type 2)11 β -hydroxysteroid dehydrogenase活性の臨床的評価法と遺伝子解析—第3報—、副腎ホルモン産生異常症調査研究班、平成10年度研究報告書149-154、1999年。
- 2) Agarwal AK., Giacchetti G., Lavery G., Nikkila H., Palermo M., Ricketts M., McTernan C., Bianchi G., Manunta P., Strazzullo P., Mantero F., White PC., Stewart PM.: CA-repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2: Effects on gene expression and salt sensitivity. Hypertension. 36: 187-194, 2000.

3) 安田圭吾、磯村幸範、森田浩之、宗 友厚、棚橋哲也、大洞尚司：尿中遊離コルチゾール/遊離コルチゾン比からみた腎11 β -hydroxysteroid dehydrogenaseタイプ2活性、副腎ホルモン産生異常症調査研究班、平成11年度研究報告書66-71、2000年。

4) 安田圭吾、森田浩之、宗 友厚、磯村幸範、棚橋哲也、棚橋弘成、大洞尚司、伊藤 勇：血漿コルチゾール・コルチゾン測定の有効性、副腎ホルモン産生異常症調査研究班、平成13年度研究報告書67-70、2002年。

5) White PC., Agarwal AK., Li A., Nikkila H., Pratt JH., Caufield M., Clark A., McTernan C., Stewart PM.: Possible association but no linkage of the HSD11B2 gene encoding the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase to hypertension in Black people. Clin Endocrinol 55: 249-252, 2001.

Table 1. Clinical characteristics of the study population

	NTN	HTN	ND	IFG	IGT	Type 2 DM
N	351	161	386	20	87	146
M/F	351 / 0	161 / 0	340 / 46	19 / 1	80 / 7	72 / 74
Age yr	49.3 ± 6.8	51.8 ± 10.3	49.4 ± 8.2	53.5 ± 8.3	51.7 ± 6.7	57.3 ± 10.9
BMI kg/m ²	23.2 ± 2.5	24.5 ± 3.1	23.2 ± 2.7	23.5 ± 3.6	24.6 ± 2.3	25.1 ± 5.5
SBP mmHg	117 ± 12	152 ± 20	126 ± 20	127 ± 20	129 ± 22	150 ± 22
DBP mmHg	72 ± 9	89 ± 13	77 ± 12	78 ± 10	80 ± 11	85 ± 13

Presented as mean ± SD. NTN; normotensives, HTN; hypertensives, SBP & DBP; systolic & diastolic blood pressure, ND; normal glucose tolerance, IFG; impaired fasting glucose, IGT; impaired glucose tolerance, based on ADA criteria

Fig. 1. Allele distributions in normotensives \square and hypertensives \blacksquare

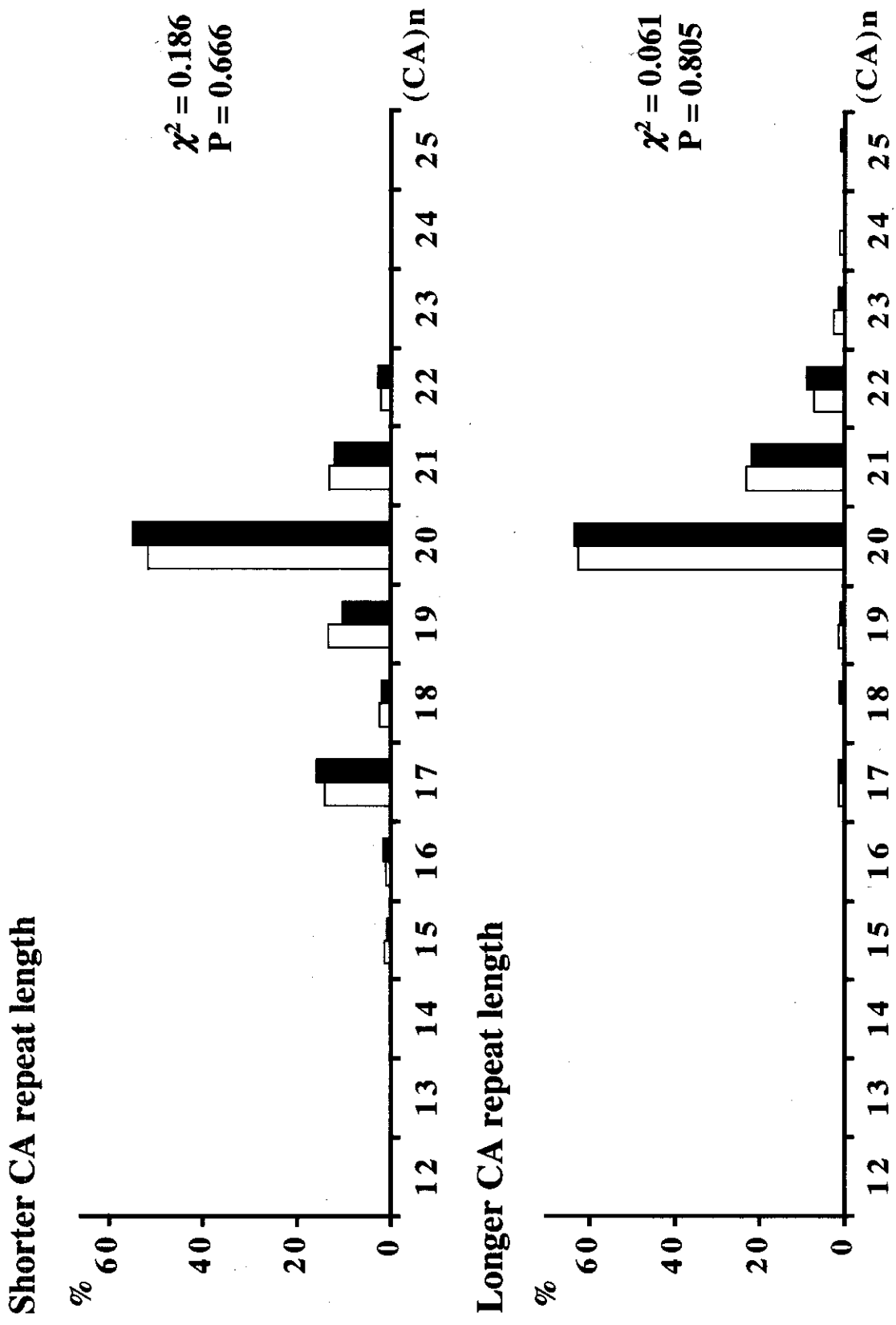


Fig. 2. Allele distributions in normal \square , IFG ▨ , IGT ▩ and DM type 2 \blacksquare

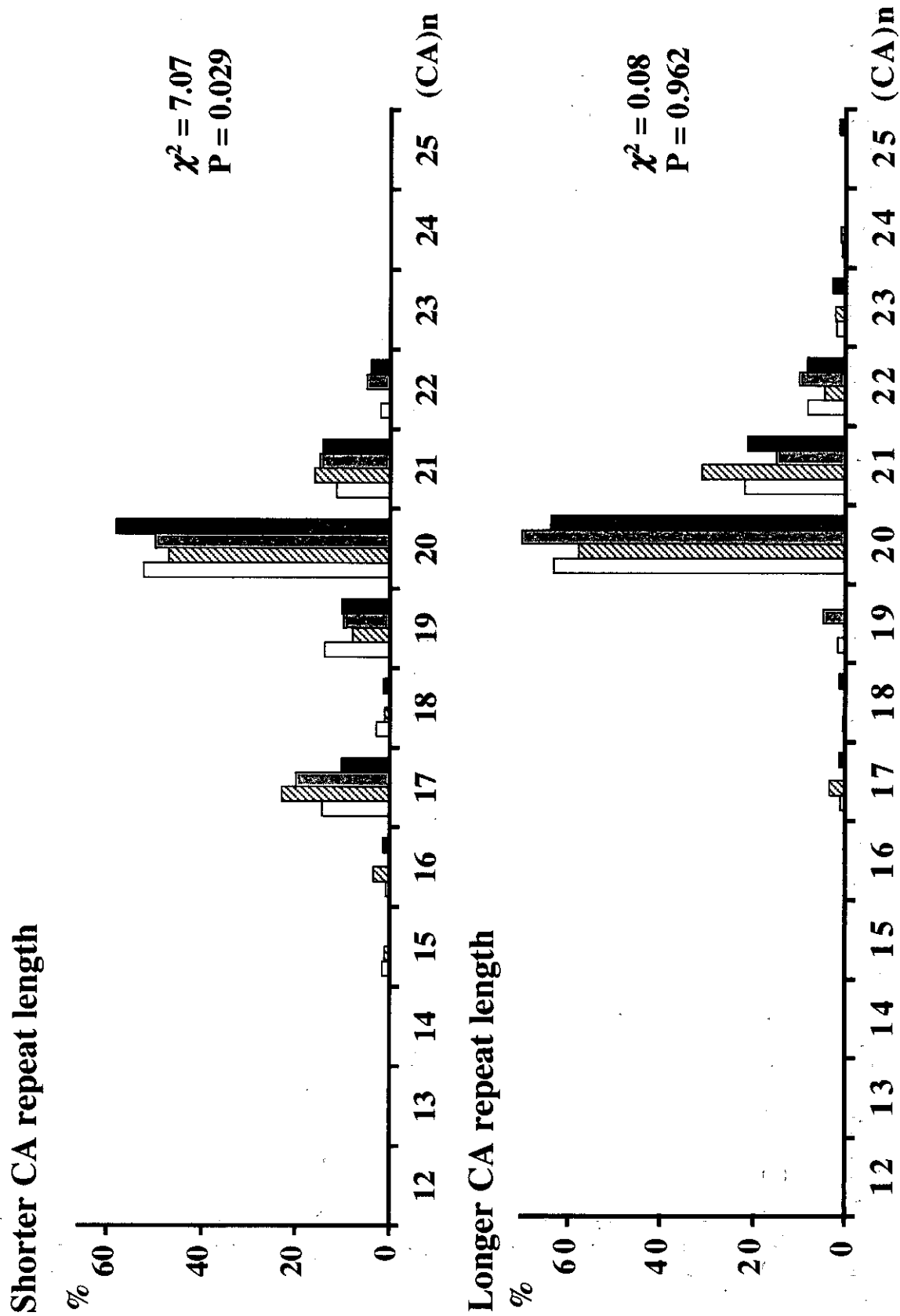


Table 2. Correlations between CA repeat length and clinical parameters in normal subjects

Parameter	unit	Shorter allele length		Longer allele length		
		ρ	P value	ρ	P value	
urinary Na	<i>mEq/day/m²</i>	<i>n=174</i>	0.108	n.s.	0.189	0.014
urinary K	<i>mEq/day/m²</i>		0.063	n.s.	0.167	0.029
urinary Na/K			0.030	n.s.	0.020	n.s.
Ck	<i>ml/min</i>		0.106	n.s.	0.167	0.029
urinary Ald	<i>µg/day/m²</i>		-0.041	n.s.	-0.001	n.s.
urinary E	<i>µg/day/m²</i>		0.087	n.s.	0.071	n.s.
urinary F	<i>µg/day/m²</i>		0.118	n.s.	-0.003	n.s.
urinary E / F ratio			-0.091	n.s.	0.096	n.s.
Plasma E	<i>µg/dl</i>	<i>n=205</i>	-0.003	n.s.	0.105	n.s.
Plasma F	<i>µg/dl</i>		-0.108	n.s.	0.011	n.s.
Plasma E / F ratio			0.113	n.s.	0.058	n.s.
FPG	<i>mg/dl</i>	<i>n=346</i>	-0.018	n.s.	-0.040	n.s.
FIRI	<i>µU/ml</i>		-0.022	n.s.	-0.123	0.023
HOMA-R	<i>mg · µU/ml²</i>		-0.018	n.s.	-0.120	0.026
HOMA-β	%		-0.030	n.s.	-0.115	0.034
HbA1c	%	<i>n=240</i>	-0.067	n.s.	-0.067	n.s.

Above data were derived from normal subjects without medication. P values greater than 0.1 were presented as n.s..

Urinary data were evaluated by a Spearman's rank correlation analysis after adjusting for age and diastolic blood pressure.

Blood data were evaluated after adjusting for age, sex, BMI and diastolic blood pressure.

Ck; potassium clearance, Ald; aldosterone, E; cortisone, F; cortisol, FPG; fasting plasma glucose, FIRI; fasting plasma immunoreactive insulin HOMA-R (a parameter of insulin resistance); FPG x FIRI / 405, HOMA-β (a parameter of β-cell function); FIRI x 20 / (FPGx0.0555 - 3.5)