

図3 ヒト骨芽細胞一次培養系のOsteocalcin(OC)mRNAレベルに対する各種スタチンの効果

A: 経口投与後肝代謝後の残存スタチン(未変化体)の予想血中濃度  
 B: 経口投与後肝代謝を受けない未変化体スタチンの予想血中濃度  
 C: 細胞毒性出現濃度(10~30μM以上)

また、スタチンは高濃度では血管平滑筋細胞のアポトーシスを誘導することが知られている。骨芽細胞培養系においても高濃度のスタチンを添加すると増殖の停止とアポトーシスを来すとの報告が学会でも散見される。従って、現在市販されているスタチンのbeneficial effectには至適濃度が存在することが推察される。図3はヒト培養骨芽細胞のオステオカルシンのmRNA発現に対する各種スタチンの効果を見たものであり、BMP-2 mRNAに対してもほぼ同様の結果であった。肝代謝を受けるスタチンをヒトの常用量経口投与したときの実際のヒトの血中濃度では殆ど骨形成促進効果は認められず、肝代謝を受けないスタチンでは効果が期待できることが推察される。しかしながら、数十μM以上の高濃度になると逆にアポトーシスを起こし毒性が出現する。オステオカルシンやBMP-2のmRNAの指標のみでスタチンの骨形成効果全体を評価することはできないが、スタチンの骨形成効果には至適濃度内にあることが重要であることは理解できる。肝代謝を受けないスタチンが既に市販されており、今後、このスタチンに骨形成促進作用が認められるかどうかの検討は興味を持たれる。また、毒性との兼ね合いであるが、骨組織へ

移行するスタチンの開発、あるいはRho-kinase等骨形成に関与する骨芽細胞内分子をさらに解明し、これらを標的とした新規の骨形成薬の開発も期待される。

#### 文献

- 1) Mundy G, Garrett R, Harris S, *et al.*: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286: 1946-1949, 1999.
- 2) Bauer DC: HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* 14: 273-282, 2003.
- 3) Burger H, de Laet C, van Daele P, *et al.*: Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 147: 871-879, 1998.
- 4) LaCroix AZ, Cauley J, Jackson R *et al.*: Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Womens Health Initiative Observational Study(WHI-OS). *J Bone Miner Res* 15 (Suppl):1066, 2000.
- 5) Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H *et al.*: Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 287: 337-342, 2001.
- 6) Chan MH, Mak TW, Chiu RW *et al.*: Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4556-4559, 2001.
- 7) Maeda T, Kawane T, Horiuchi N: Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 144: 681-692, 2003.
- 8) Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT: Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int* 69: 299-304, 2001.

## トピックス

## II. 高齢者総合医療

## 3. 予防医学

高柳 涼一

## 要 旨

ヒトの限界寿命は現在約 120 歳である。高齢者のQOL (quality of life) を著しく損なう老年病は成人期から持ち込まれる生活習慣病と高齢期に発症する変性疾患とが複合したものが多くを占め、両者の存在は相乗的にQOLを悪化させる。従って、老年病の予防には成人期から高齢期にかけてのライフスタイルの改善が重要となる。また、骨粗鬆症のように老年病は新しい医療の開発とその早期の応用により予防の概念と方法が変化して行くものと考えられる。〔日内会誌 93: 2514~2517, 2004〕

**Key words:** 予防医学, 老年病, 生活習慣病, QOL, 老化

## 1. 老化機構

老化には生理的老化と病的老化がある。精神的、肉体的にも疾病に罹患せず、天寿をまっとうする過程で現れる表現型が生理的老化であり、普遍性 (すべての生命体に出現する)、内在性 (誕生、発育、成熟、老衰の過程がプログラムされている)、進行性 (不可逆的現象)、有害性の原則を有する。この生理的老化の機序として、老化が遺伝子レベルで制御されているとするプログラム説、生命現象の過程で出現する様々の障害によりDNAやタンパク質に障害が蓄積することにより老化が進行するとするエラー蓄積説の2つの説が提唱されており (図1)、それぞれの説を支持するエビデンスも数多く報告されている。現在は両者によってagingが進むものと解釈されている。プログラム説はヒトが何歳まで生きられるかという限界寿命に深く関与すると推定されるが、その寿命については120~140

歳まで諸説がある。呼吸機能の1秒量は加齢によって低下し120歳ではほぼ0となり生存不能となると推察されることが報告されている。我が国では1963年から1993年までの30年間に100歳老人の数は153人から4,802人にまで増加したが、最高年齢は112~114歳の間にあって延長していない。ヒトの生存率曲線 (図2) は20世紀初頭から1940年代までは年齢に対して直線的減少関係にあったが20世紀末には生存率曲線が上方に偏位して、高齢になって急激に低下する四角形に変化している。これは無菌的に飼育した実験動物の生存曲線に類似する。即ち、生命現象の進行過程において寿命プログラム (と一部エラー蓄積) で天寿をまっとうすればこのような四角形の生存率曲線をとるが、病的老化の要素が加わると直線的な生存率曲線へ近づくことになる。

## 2. 老年病の特徴

老年病は高齢者に比較的多い疾患と高齢者に特有の疾患に分けられる (図3)。前者は成人期

たかやなぎ りょういち:九州大学大学院医学研究院  
老年医学

1. プログラム説—老化関連遺伝子の発見

細胞分裂におけるテロメアDNA短縮  
細胞周期調節因子 (p16<sup>INK4A</sup>, p19<sup>ARF</sup>)  
Klotho遺伝子, WRNヘリカーゼ

2. エラー蓄積説

酸化ストレス(フリーラジカル)  
脂質過酸化  
クロスリンキング

C. elegans,  
SODノックアウトハエ  
での証明

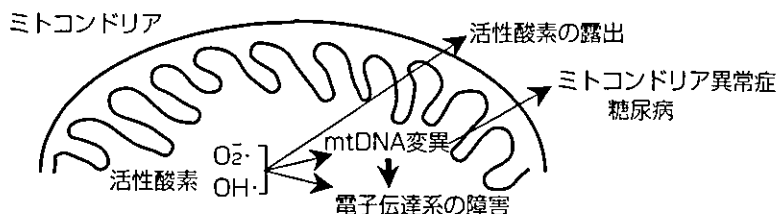


図1. 老化の機序

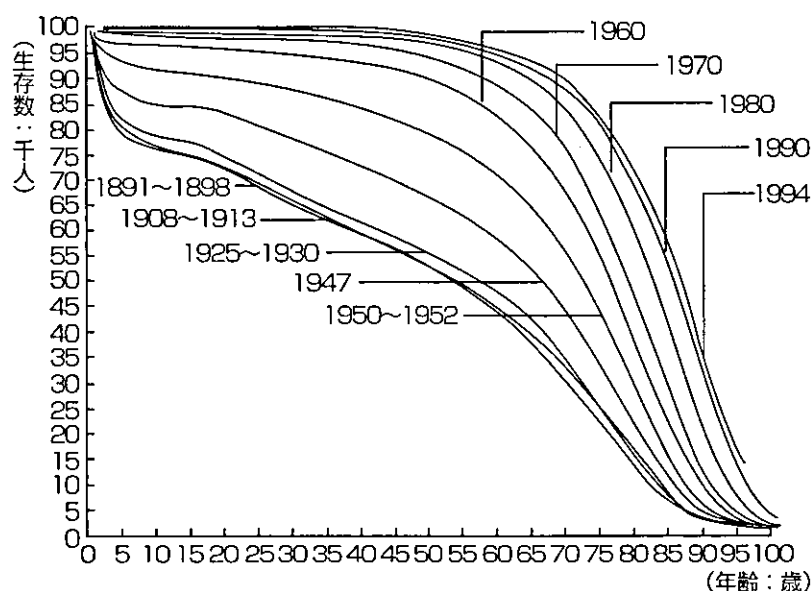


図2. 日本人女性の生存率曲線の推移 (厚生労働省調査)

に発症したものをそのまま老年期に持ち込んだ慢性疾患で、いわゆる生活習慣病とはほぼ同一である。「ヒトは血管とともに老いる」と言われているように糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満等の生活習慣病を基盤要因とした動脈硬化の進展による脳血管障害、心血管障害は高齢者でもQOL (quality of life) を損なう疾患の大部分を占めている。一方、老年期痴呆、骨粗鬆症、パーキンソン病、前立腺疾患、老人性白内障、老人性難聴などの変性疾患は高齢になって出現するもの

が多く、これらは直接の死因になるよりもむしろ日常生活活動度(ADL)を損ない高齢者のQOLを低下させるものである。高齢になって出現するが実際には骨粗鬆症のように若年から成人期にかけての生活習慣が老年期の発症に大きく影響する。生活習慣病と高齢者特有の変性疾患の両者の存在は相乗的にADLを低下させ、寝たきり発生の確率が高くなり介護老人数を増加させることになる。

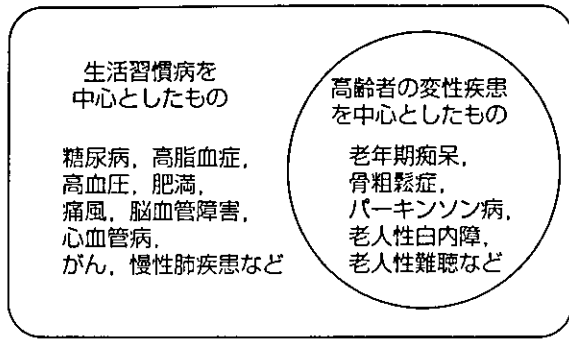


図3. 老年病の構成

表1. 我が国の寝たきりの原因  
(65歳以上の寝たきり者28万4千人)

脳卒中	32.7%
老衰	26.7%
骨折・転倒	9.2%
リウマチ・関節炎	6.1%
心臓病	4.9%
その他	20.5%

高齢者をとりまく世帯の状況「国民生活基礎調査報告」96-99, 1998.

表2. 生活習慣の改善項目

<食事>

- ・カロリー制限：80%が目安。
- ・コレステロール摂取の制限：高コレステロール血症では1日300mg以内に糖分の過剰摂取を避ける。
- ・魚類を積極的に摂取する。
- ・線維分を積極的に摂取する。
- ・塩分摂取の制限：1日10gが目標（高血圧の人は7～8gを目標に）。
- ・カルシウム：高齢者では900～1,000mg/日の摂取を勧める。
- ・マグネシウム：300mg/日が目安。

<運動>

- ・中等度以下の運動を長期間続ける：60～70歳代では心拍数が110以下になるよう運動を1日20～40分、週3回以上行う。

<嗜好品>

- ・禁煙。
- ・適度なアルコール摂取：アルコールとして1日20～30ml。

### 3. 老年病の予防

上述したように我が国の大部分の老年病の構成と進展には生活習慣病の発症・進展に加えて高齢者特有の変性疾患が加わったものとなっている。寝たきりへの移行は老年病の1つの終着点と考えられる。我が国の寝たきりの原因の第1位は脳卒中、第2位は老衰、第3位は骨折・転倒であり(表1)、老年病の構成を反映している。従って、老年病の予防は第1に生活習慣病の予防、第2に変性疾患による機能障害に引き続く生活機能障害への移行の予防が重要と考えられる。当然のことながら、成人期から老年期の生活習慣(ライフスタイル)の改善はこの両者に

大きく影響する。

#### 1) ライフスタイルの改善

高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満、痛風等の動脈硬化の危険因子となる疾患、虚血性心疾患や脳梗塞などの動脈硬化性疾患、骨粗鬆症、大腸がんなどは発症、増悪に生活習慣が大きく影響する生活習慣病である。その予防のため成人期には表2に示すような生活習慣の改善が重要である。高齢者においても生活習慣は重要であるが、高齢者ではライフスタイルが確立しており、成人期と同じ方法を適用することが必ずしも良い結果を生じない。栄養過多を極端に避けることは老人特有の低栄養につながり、また、食事の楽しみを奪うなどQOLを障害することにもなりかねない。高齢者においては平均余命、

意欲、生活活動度、QOLに注意しながら、慎重に行うことが重要となる。生活習慣と遺伝素因の相互作用がどのように生活習慣病を発症、進展させるのかを解明することは老年病の発症予防の点からも重要であり、著者らは数万人からなる九州コホート構築を中心としたゲノム疫学研究「大規模コホートに基づく生活習慣病研究教育」を推進している。

熊谷らは、1993年から2年間、シルバーマンションの居住者に対する介入研究を行った。居住者（平均年齢75歳）に対して食生活、身体活動、社会参加などの生活習慣の改善を目的とする教育活動を行い、対照群として小金井市民のデータから、性別・年齢を合わせて比較した。最も特徴的な変化は血清アルブミンの変化で、対照群では有意に低下したが、介入群では有意に上昇した。BMIは介入群で上昇、対照群で低下の正常範囲内の変化を示した。血清アルブミンは死亡に対して有意の規定要因であることが示されており、生活習慣への介入により、高齢者でも老年病発症のリスクを低減させ得ることを示している。

## 2) 医療の進展による予防内容の概念の変化

老年病の予防にはライフスタイルの改善ばかりでなく、トランスレーショナルリサーチに代表される新しい医療の開発によって、その概念は変化している。閉経後女性の骨粗鬆症は10代の運動と栄養による最大骨量の増加、20代か

ら40代の定期的運動による骨量の維持といった1次予防に加えて、保険診療の問題を除けば、50代以降、ビスフォスフォネートやエストロゲン受容体モジュレーター (SERM) などの新しい治療薬による骨量と骨質の低下の予防が可能となっている。また、しみ、しわなどの皮膚の老化、白内障や加齢黄斑変性による視覚の老化、老人性難聴、加齢に伴う筋肉の萎縮に対して、その発症機構に応じた予防・治療（抗酸化療法、副腎アンドロゲンDHEA補充）から再生医療開発までの広範な試みがなされている。このようなアンチエイジング療法は生命予後には大きく関係しないと考えられるが、高齢者のQOLを著しく改善し、「生きて行く元気」を生じさせることは明らかであり、このようなことも老年病の予防法の一つとなって行くものと推察される。

## 参考文献

- 1) 葛谷文男：老年病—特徴と疫学，老年の診療，最新内科学体系79，井村裕夫，他編，中山書店，東京，1995，25-33.
- 2) 熊谷 修，他：自立高齢者の老化を遅らせるための介入研究—有料老人ホームにおける栄養状態改善によるこころみ，日本公衛誌 46：1003-1012，1999.
- 3) 柴田 博：予防医学，老年医学，荻原俊男編，朝倉書店，東京，2003，326-331.
- 4) 大内尉義：老年病と生活習慣病，老年医学テキスト，日本老年医学会編，メジカルビュー社，2002，東京，160-161.
- 5) Ohnaka K, Takayanagi R: DHEA and Elderly. Encyclopedia of Endocrine Diseases. 1, Academic Press, San Diego, California, USA 2004, 647-650.

## DNA 結合ドメインの変異により、 アンドロゲン受容体の核移行障害、核内局在障害および核内での mobility の低下を認めたアンドロゲン不応症の 2 例

河手久弥\*<sup>1</sup> 呉 茵\*<sup>1</sup> 大中佳三\*<sup>1</sup>  
岡部泰二郎\*<sup>2</sup> 柳瀬敏彦\*<sup>2</sup> 名和田新\*<sup>2</sup>  
高柳涼一\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院老年医学

\*<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

### はじめに

アンドロゲンは副腎および性腺で合成・分泌され、標的臓器においてアンドロゲン受容体 (AR) を介してその作用が発揮される。リガンドが結合した AR は、細胞質から核内へと移行して、標的遺伝子のプロモーター領域に結合し、その遺伝子の転写を制御する。アンドロゲン不応症 (Androgen Insensitivity Syndrome: AIS) は、遺伝性は男性 (染色体は 46XY) で、テストステロンが正常に分泌されているにもかかわらず、その作用機構の障害により、様々な程度の男性化障害をきたす疾患である。X 染色体上にある AR 遺伝子に変異を認めることが多く、その場合は保因者の母親を介して男性に発症する。引き起こされる障害の程度によって完全型、不完全型、Reifenstein 症候群、男性不妊症などに分類される。

完全型アンドロゲン不応症 (complete AIS) は、外性器が完全に女性型で、性格も女性的であるのに対し、不完全型アンドロゲン不応症 (incomplete AIS) では、外性器は女性型ではあるが、陰核肥大、陰唇の癒合など部分的に男性化徴候を示す<sup>1)</sup>。

我々は以前、完全型および不完全型アンドロゲン不応症の 2 症例において、アンドロゲン受容体の DNA 結合ドメイン (DBD) にアミノ酸置換を

もたらす突然変異を認め、病歴並びにその転写活性化能について報告した<sup>2)</sup>。最近、核内受容体のリアルタイムイメージング技術が開発改良され、従来の生化学的手法では得られなかった新しい情報を取得できるようになった。そこで、このイメージング技術を、この 2 症例に応用し、変異受容体の機能の再評価を行った。その結果、受容体の細胞内動態について新知見を得たので報告する。

### 症 例

**症例 1** 女兒として生まれる。2 歳時に両側の単径ヘルニアの手術を受けた。15 歳時に原発性無月経の評価のために受診。陰核肥大 (長径 1.5 cm) を認めるが、陰唇癒合は認めなかった。膣は短く盲端 (長径 8 cm) で子宮はなく、腹腔内に精巣を認めた。乳房の発達は 13 歳時より始まり、20 歳時に Tanner 分類の stage II であった。陰毛は 16 歳時より認め、20 歳時には Tanner 分類で stage III であった。染色体検査にて 46XY と判明。15 歳時の内分泌学的検査では、血清のテストステロン、LH および FSH の高値を認めた (表 1 上段)。20 歳時に精巣摘出術を施行。摘出された精巣は左右ともに容積が 5 ml であった。組織学的解析では、Leydig 細胞の過形成と生殖細胞の無形成を認めた。以上より不完全型アンドロゲン不応症と診断された。なお本症例の 2 人の同胞も不完全型アンドロゲン不応症であった。

症例2 女児として生まれる。生後1週目に両側の鼠径ヘルニアの手術を受けたときに、精巣と思われる mass を認めた。染色体検査にて46XYと判明。生後1カ月時の評価では、外性器は陰核肥大・陰唇癒合を認めず、子宮は存在しなかった。1歳時の内分泌学的検査において血清テストステロン高値、LH高値、GnRH刺激試験にて血清LHの反応高値を認めた(表1下段)。以上より完全型アンドロゲン不応症と診断された。この症例の同胞も同じ完全型アンドロゲン不応症であった。

変異型ARの転写活性化能 症例1では582番目のフェニルアラニンがチロシンに、症例2では579番目のシステインがフェニルアラニンに置換する突然変異を有しており、これらの変異はARのDNA結合ドメインに位置している。特に完全型AISの症例2では、ARのDNA結合に必須であるZnフィンガーモチーフのZnを配位するシステイン残基の置換を認める(図1)<sup>2)</sup>。

変異型ARの転写活性化能を、野生型ARと比較するために、これらをCOS-7細胞で発現させ、

表1 アンドロゲン不応症2症例の内分泌学的検査

	血清総テストステロン (ng/ml)	DHT (ng/ml)	GnRH 負荷試験	
			LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)
症例1 (15歳時)	8.6 (1.5 ~ 7.7)	0.44 (0.20 ~ 0.52)	Basal 170 (0.2 ~ 7.8) Peak 500	Basal 110 (0.3 ~ 18.4) Peak 200
症例2 (1歳時)	1.05 (0.03 ~ 0.12)	0.06 (0 ~ 0.06)	Basal 5.3 (0.1 ~ 4.7) Peak 90.7	Basal 1.8 (0.4 ~ 5.7) Peak 4.4

カッコ内は正常値を示す。  
症例1と症例2では測定時の年齢が違うため、正常値は異なる。

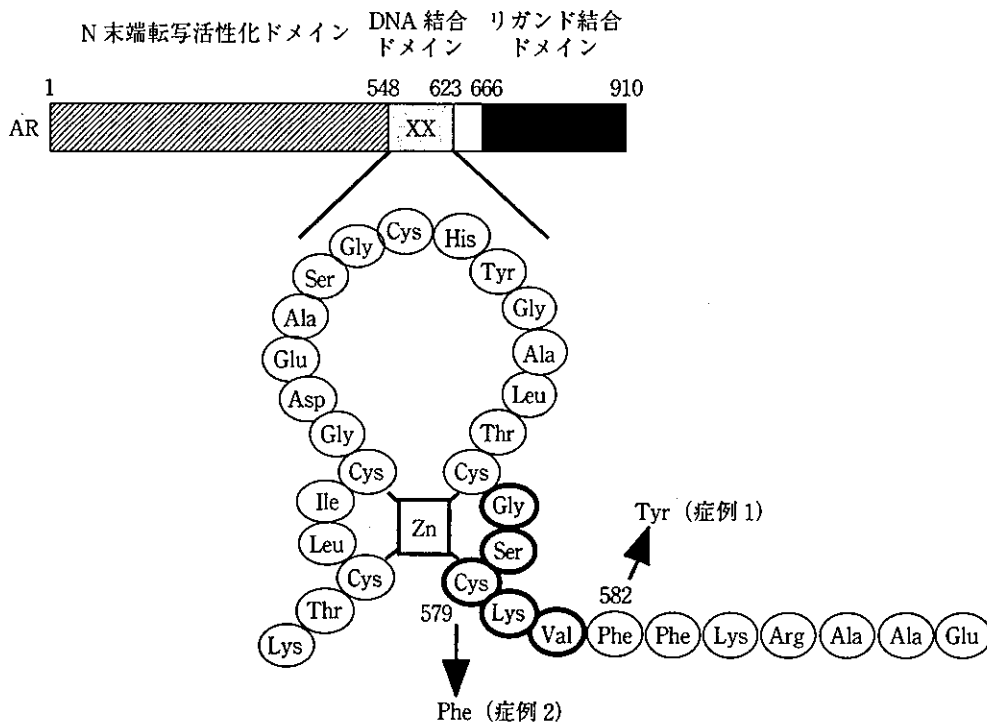


図1 アンドロゲン受容体の構造と症例におけるアミノ酸置換部位  
上の図はARタンパク質の全体像。下の図はARのDNA結合ドメイン内の1番目のZnフィンガーモチーフを拡大したもの。各症例におけるアミノ酸置換を示す。

ホルモン応答配列を有する MMTV プロモーターにルシフェラーゼ遺伝子を繋いだものをレポーターとして、リガンド処理による転写活性化能を調べた。野生型の AR を発現する細胞では、ジヒドロテストステロン (DHT) 処理後に 100 倍以上の転写活性化を認めるが、症例 1 の不完全型 AIS 由来の AR-F582Y は、転写活性化能が野生型の 10% 以下に低下しており、さらに症例 2 の完全型 AIS 由来の AR-C579F は全く転写活性化能を欠いていた (図 2)。以上のように、ルシフェラーゼ活性を指標とした変異型 AR の転写活性化能の測定結果は、アンドロゲン不応症の臨床病型の重症度と相関していた。前回の報告での CAT アッセイによる評価では、不完全型 AIS と転写活性化能との相関が弱かった<sup>2)</sup>。

**変異型 AR の細胞内動態** 変異型 AR タンパク質の細胞内動態を調べるために、AR と蛍光タンパク質 GFP (Green Fluorescent Protein) との融合タンパク質を作製して、培養細胞で発現させて、共焦点レーザー顕微鏡下で観察した。野生型 AR

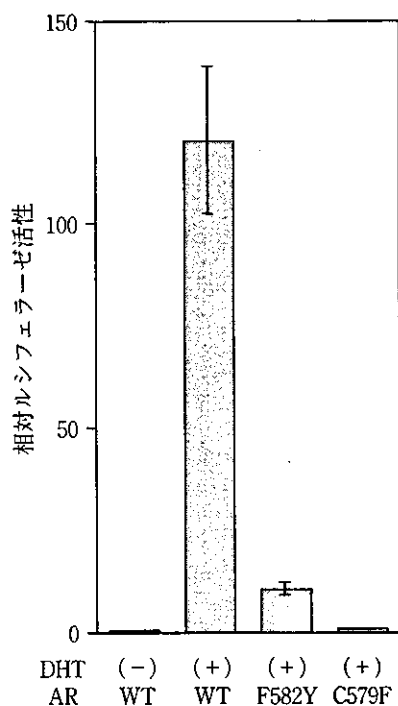


図 2 野生型および変異型 AR のリガンド依存性転写活性化能  
MMTV プロモーターにルシフェラーゼ遺伝子を繋いだものをレポーターとして AR の転写活性化能を測定した。F582Y は不完全型 AIS, C579Y は完全型 AIS 由来の変異型 AR。

は、リガンド非存在下では、細胞質に均一に分布する (図 3A) が、リガンド処理後は速やかに核内に移行して、核内で細かい foci を形成した (図 3D)。一方、2 つの変異型 AR は、リガンド処理前には野生型と同様に細胞質に均一に存在する (図 3B, 3C) が、DHT を加えると、まず細胞質に大きな dot を形成した (図 3E, 3F)。リガンド添加後の局在を時間経過で追っていくと、野生型は DHT 処理後 30 分の時点でほとんどが核内に移行しているが (図 4B)、変異型ではまず細胞質の大きな dot が出現 (図 4F) し、次第に核内にも dot を認めるようになった (図 4G)。その後細胞質の dot は消退し、核内の dot だけが残った (図 4H)。しかしながら、この変異型 AR の核内 dot の数は、野生型 AR の dot 数と比べて明らかに減少していた (図 4D, 4H)。三次元画像構築<sup>3)</sup>により、野生型および変異型 AR の核内 dot 数を定量的に調べたところ、野生型 300 個に対して、AR-F582Y では 106 個、AR-C579F では 127 個と半分以上に減少していた。またリガンド添加後に細胞質に出現した大きな dot に関しては、その一部がミトコンドリアの近傍に位置していることが明らかになった。

さらに、野生型と変異型 AR の核内 dot の性質を比較するために、FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) 解析を行った。FRAP 解析では、ある部位の蛍光シグナルに対して強いレーザーを照射すると、その部分の蛍光が消失する。しかしその分子の動きが速い場合は、周囲のレーザーの当たらなかった部位から、蛍光が消失した部分へのタンパク質の流入を認めるため、速やかに蛍光が回復する (図 5)。図 6 に示すように、変異型 AR は野生型と比べて、照射部位の蛍光の回復が遅れており、核内での mobility が低下していることが示唆された。

## 考 察

現在までに報告されている、アンドロゲン不応症患者におけるアンドロゲン受容体遺伝子の変異の部位は、遺伝子全体に広がっているものの、その分布にはかなりの偏りがある。AR 遺伝子のエクソン 1 は、AR タンパク質の半分以上をコードしており、その中にはアミノ末端の転写活性化ドメインも含んでいるが、このエクソンにおける変



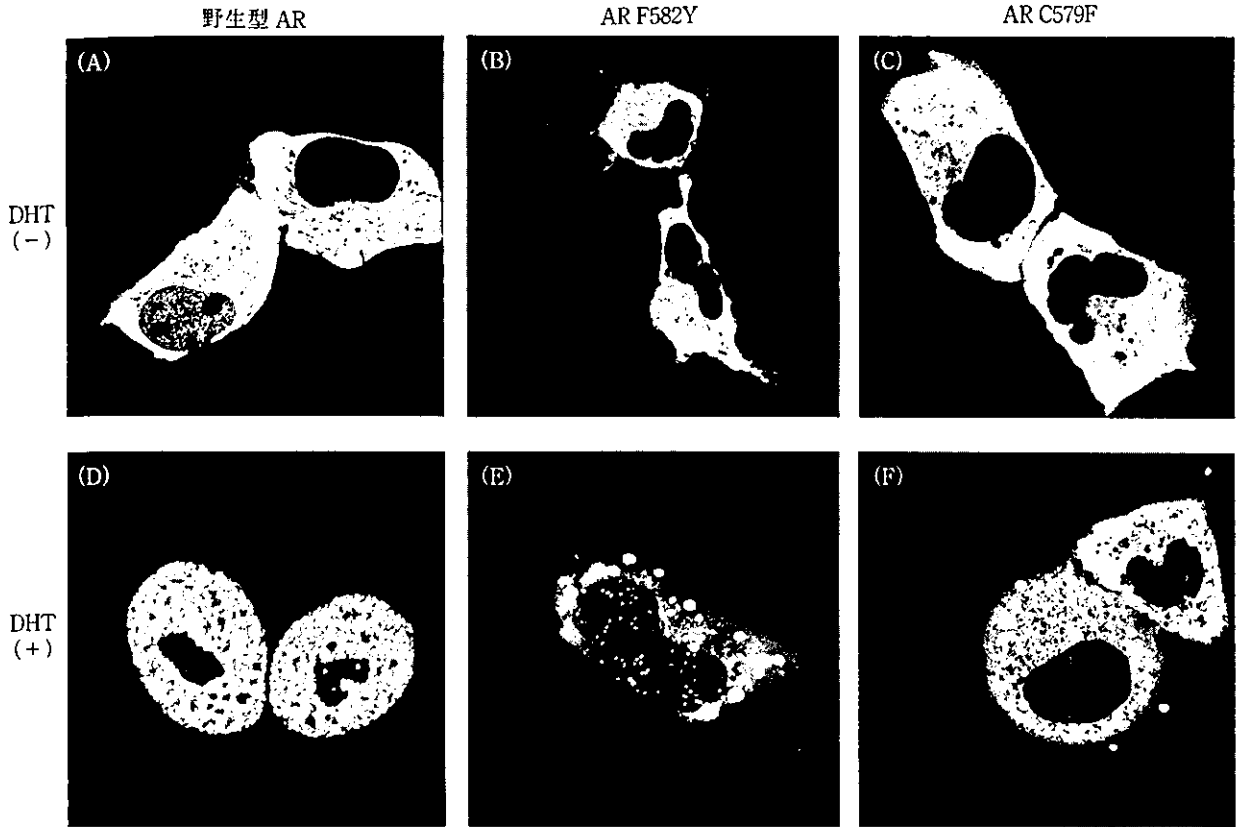


図3 野生型および変異型 AR のリガンド処理前後の細胞内局在の変化

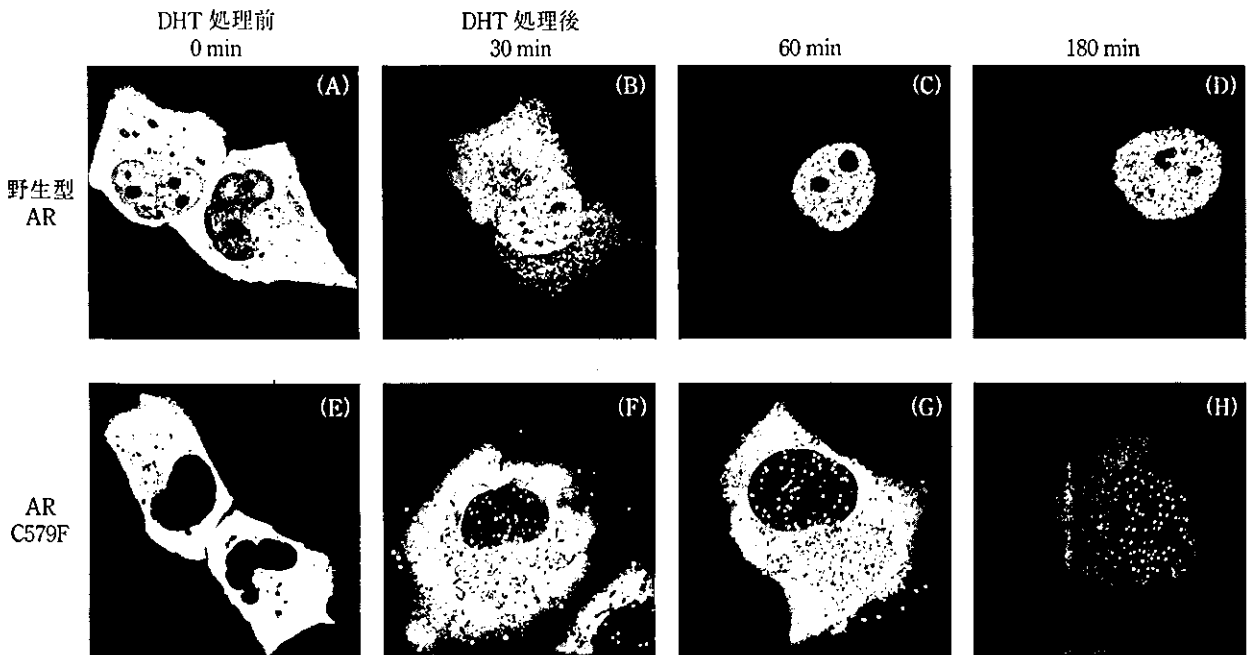


図4 野生型および変異型 AR のリガンド処理後の細胞内局在の経時的変化

異は全体の約10%と少なく、ほとんどがナンセンスあるいはフレームシフト変異である。AIS患

者における突然変異の hotspot は、リガンド結合ドメインの中でアンドロゲンが結合するポケット

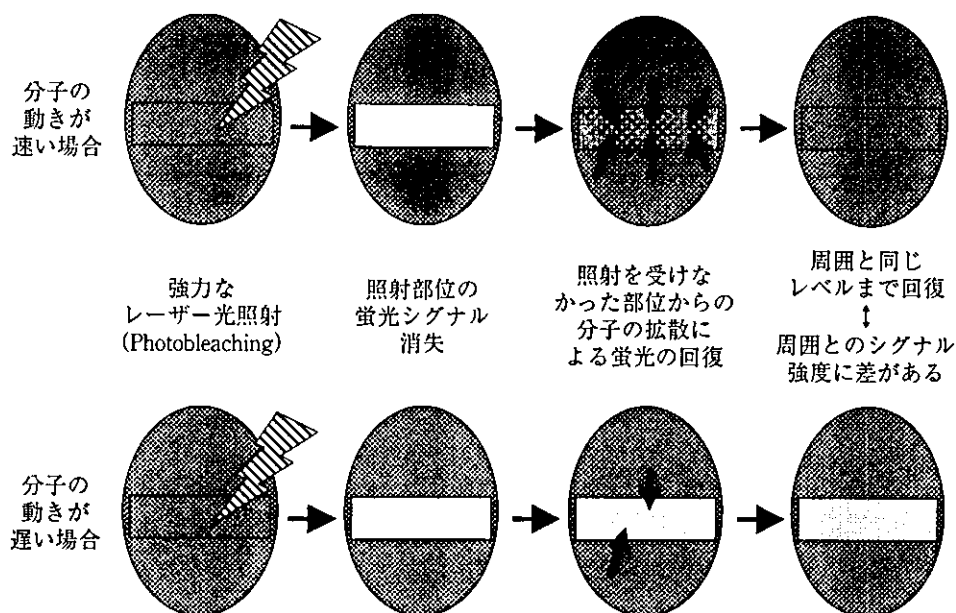


図5 FRAP解析の概要

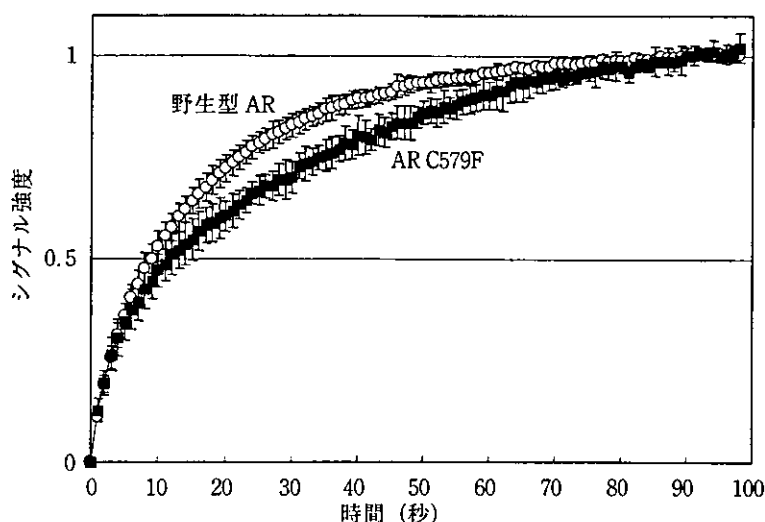


図6 野生型および変異型の核内 dot に対する FRAP 解析  
時間0秒の時点で核の一部に強いレーザー光を照射して、シグナルを消失させ、その後の蛍光シグナルの回復を時間経過を追って観察した。

を構成するアミノ酸や DNA 結合ドメインをコードするエクソンに認められる。これらの変異のほとんどが一塩基置換である<sup>1)</sup>。

症例2の完全型 AIS 患者では、DNA 結合ドメインの中で、Zn フィンガーモチーフを構成するシステインが置換されることで、Zn を配位できなくなり、DNA 結合能を失うことが推測される。一方、症例1の不完全型 AIS 患者では、上記のシ

ステイン残基の近傍のフェニルアラニンがチロシンに置換していた。これに伴い、Zn フィンガー部分の構造変化をきたし、DNA 結合障害を起こすことが推測される。実際に、今回の変異型 AR のアンドロゲン応答配列を有する DNA に対する結合能は、野生型と比べて顕著に低下していた<sup>2)</sup>。

今回調べた変異型 AR は DNA 結合ドメインに

変異を有するため、当初はリガンド処理後に核内に移行できるものの、標的遺伝子への結合ができないため、野生型 AR で認められるリガンド依存性の foci 形成が阻害されると予想された。ところが実際には、DBD に変異を有する AR において、細胞質から核への移行障害を認めた。リガンド非存在下では、野生型および変異型 AR の局在に差がないことから、リガンド結合後のコンフォメーションが、野生型と変異型では異なっていることが推測される。

リガンド依存性に細胞質に dot を形成するものとして、神経変性疾患である球脊髄性筋萎縮症 (spinal bulbar muscular atrophy) で認められるポリグルタミンが伸長した AR ミュータント (ARQ48) が報告されている<sup>4)</sup>。ARQ48 の細胞質 dot には、熱ショックタンパク質などのシャペロンやプロテアソームが共局在しており、ミトコンドリアも引き込まれていることが明らかになった。ARQ48 の misfolding により、プロテアソームによる分解を受けずに凝集して、正常の細胞機能が阻害されたと推測している。今回の DNA 結合ドメインに変異を有する AR も、同様な細胞内動態を示すことから、misfolding による凝集が細胞内 dot 形成の原因である可能性がある。

今回と同じ 582 番目のフェニルアラニンがチロシンに置換している変異型 AR を用いた解析の報告では、変異型 AR はリン酸化が起こりにくいため特定の場所に留まりやすく、野生型のような dot を形成しないという仮説が提唱されている<sup>5)</sup>。この変異型 AR では、核から細胞質への AR タン

パク質の export が阻害されるという報告<sup>6)</sup>もあり、核内受容体の核-細胞質間輸送に関わるタンパク質との相互作用に異常がある可能性も考えられる。

AIS 患者では AR 遺伝子に変異を認める場合が多いが、中には、アンドロゲン受容体に変異を認めない症例も含まれている。このような症例においては、AR から基本転写装置へのシグナル伝達の異常が推測される。我々は別の完全型 AIS 患者において、AR の N 末端の転写活性化ドメインと相互作用する共役因子の異常が示唆されたため、共役因子病という新しい概念を提唱している<sup>7)</sup>。

## 結 語

アンドロゲン不応症患者由来で DNA 結合ドメインにアミノ酸置換を有する変異型 AR において、リガンド依存性の核移行障害、核内マトリックスへの局在の障害、核内での mobility の低下などを認め、これらがリガンド依存性の転写活性化能低下を引き起こし、AIS 発症の原因になると考えられた。

## 文 献

- 1) Gottlieb, B., et al.: Am. J. Med. Genet., 89: 210, 1999.
- 2) Imasaki, K., et al.: Mol. Cell. Endocrinol., 120: 15, 1996.
- 3) Saitoh, M., et al.: Mol. Endocrinol., 16: 694, 2002.
- 4) Stenoien, D.L., et al.: Nat. Cell Biol., 3: 15, 2001.
- 5) Black, B.E., et al.: Mol. Endocrinol., 18: 834, 2004.
- 6) Black, B.E., et al.: Curr. Biol., 11: 1749, 2001.
- 7) Adachi, M., et al.: N. Eng. J. Med., 343: 856, 2000.

# 転写因子と内分泌疾患Ⅱ：ステロイドホルモン

高柳涼一<sup>1)</sup>/河手久弥<sup>2)</sup>

**KEYWORDS** 核内受容体, ステロイドホルモン不応症, 共役因子病, FRAP

## はじめに

ステロイドホルモン過剰状態が存在するにもかかわらず、そのホルモンの作用不足を呈する状態、あるいは、ホルモン過剰症状を示さない病態はステロイドホルモン不応症という疾患概念で理解されている。これらの大部分はステロイドホルモン受容体をコードする遺伝子の変異により引き起こされる。ステロイドホルモン受容体は類似の構造をもつ核内ホルモン受容体(核内受容体)ファミリーの一員であり、リガンド依存性の転写調節因子である。近年の急速な核内受容体による転写調節制御の研究の進展に伴い、ステロイドホルモン不応症という概念はステロイド受容体分子の異常という概念から、広く核内受容体の異常、さらに、受容体から基本転写装置に至るシグナル伝達系の異常として考えられるようになり、これらは核内受容体異常症という概念でとらえられる。本稿では、ステロイドホルモン受容体を中心とした核内受容体異常症の成因論と、その実例としての共役因子病(coregulator-related disease)について筆者らの成績を含めて概説する。

## 核内ホルモン受容体による転写調節

### 1. 共役因子複合体と転写調節

アンドロゲン受容体(AR), グルココルチコイド受容体(GR), エストロゲン受容体(ER)などのステロイドホルモン受容体はC末端にホルモン結合部位, 中央部に各受容体間で相同性の高いDNA結合部位, N末端に遺伝子活性化部位の3つのドメインからなる共通構造をもつ(図1)。C端側にはリガンド依存性転写活性化領域(AF-2)が存在する。N端側にはAF-1と

呼ばれる転写活性化領域が存在する。C端のホルモン結合部位は受容体間で比較的保存されているが、AF-1は多様であり、受容体の組織、細胞特異性に関与する。ステロイドホルモン受容体はリガンドが結合することにより構造変化をきたし、細胞質より核内へ移行し、標的遺伝子のプロモーター上に結合、さらに共役因子(cofactor/coregulator)という一群の蛋白質を介して基本転写装置へその転写活性化シグナルが伝達される(図2)。核内受容体の生物作用の特異性はこれらの共役因子群によって規定されると考えられており、ほかの細胞内シグナルもこれらの共役因子を介してクロストークが行われている。この共役因子は現在、個々に作用するのではなく、巨大な複合体を形成して作用することが明らかになっている。これらの複合体の重要な役割はまず、DNAがヒストンに巻き付けられた構造(クロマチン構造)を修飾して変化させることであると考えられている。クロマチン構造が緩むことにより、核内受容体などのDNA塩基配列特異的な転写因子がプロモーター上に結合し、polymerase IIを含む基本転写装置に作用し、転写を活性化する。このようなクロマチン構造を修飾する複合体として、DNAを巻き付けて固定しているヒストン蛋白の塩基性アミノ酸をアセチル化するヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)活性や逆にアセチル基を取り除くヒストンデアセチラーゼ活性(HDAC)をもつものと、ATP依存性のヌクレオソームの再編成(rearrangement)により、クロマチン構造を緩めるSWI2/SNF2, ISW1, Mi2などがある。

1) CBP/p300, SRC(steroid receptor coactivator)-1/TIF(transcriptional intermediary factor)2を中心とする複合体

転写共役因子には転写を活性化するコアクチベーターと転写を抑制するコリプレッサーがある。リガン

1) TAKAYANAGI Ryoichi 九州大学 大学院医学研究院老年医学・教授

2) KAWATE Hisaya 同

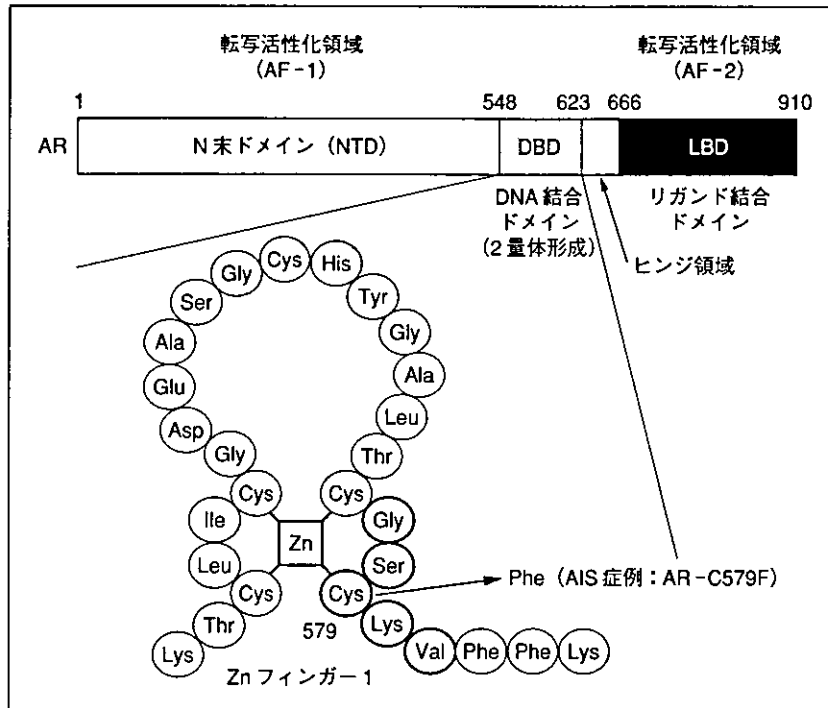


図1 アンドロゲン受容体の構造と機能, DNA 結合領域に変異をもつ AR-C 579 F

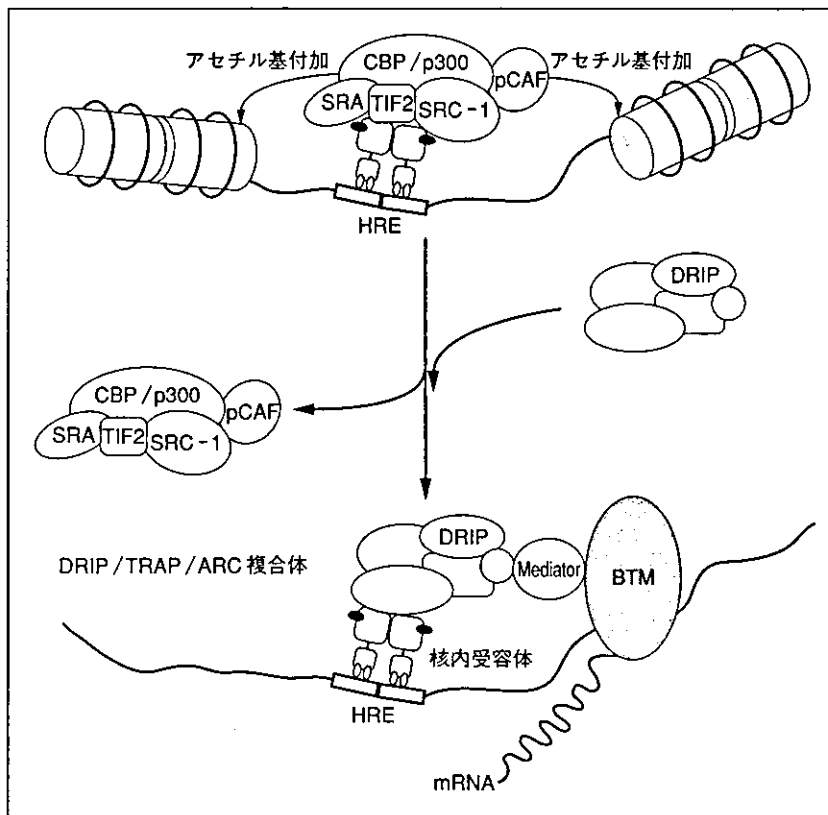


図2 CBP/p 300 複合体とほかの複合体の two step による転写活性化モデル  
BTM : basal transcription machinery, HRE : hormone responsive element

ドがない状態ではコリプレッサーが核内受容体に結合して転写を抑制, リガンド結合により解離して, コアクチベーターが結合する機構が明らかになっている。これらのコアクチベーターは単独で核内受容体に結合するのではなく, 数十のコアクチベーターが複合体を形成して結合する。現在, p160ファミリー(SRC-1/NC0A1, TIF2/GRIP, pCIP/AIB1/ACTR), CBP/p300, pCAFなどのコアクチベーター, NCoR(nuclear receptor corepressor)/SMRT(silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor)などのコリプレッサーがクロニグされている。CBP/p300はcAMP応答配列に結合するCREBのコアクチベーターとして見いだされたが, 転写制御のインテグレーターとして核内受容体ばかりでなく, STAT, NF- $\kappa$ Bなどのシグナルを受容して転写制御を行うことが明らかとなった。

SRC-1/TIF2ファミリー, pCAFはCBP/p300と複合体を形成する。これらのコアクチベーターの機能として重要なのは, HAT活性をもつことである。DNAはヒストンに巻き付けられた状態では転写因子の結合やmRNAを合成するRNAポリメラーゼIIを結合することはできない。転写開始とともに伸長反応を行うためHAT活性により十分な範囲のクロマチン構造を解き, RNAポリメラーゼIIを含む基本転写装置複合体をDNAに接近させることがコアクチベーターの転写活性化機構の重要なメカニズムの1つと考えられている。

## 2) DRIP/TRAP/ARC複合体<sup>2)</sup>

ビタミンD受容体にリガンド依存性に結合する共役因子群として単離されたDRIP(vitamin D receptor-interacting proteins)複合体はSRC-1/TIF2ファミリーに代表されるp160kDa蛋白やCBP/p300を含まず, また, HAT活性ももたないが, *in vitro*の転写系でコアクチベーター作用が示された。このDRIP複合体の構成蛋白は甲状腺ホルモン受容体とリガンド依存性結合を示す共役因子複合体として同定されたTRAP(thyroid hormone receptor-associated protein)と同一であった。さらに, SREBP-1a, VP16, NF- $\kappa$ Bのコアクチベーター複合体であるARC(activator-recruited cofactor)と同一であることも明らかになった。また, p53による転写活性化を促進するSMCC(SRB/MED-containing cofactor complex)やE1A-interacting complex(human mediator)の構成因子と共通のものがかなり含まれる

ことも判明した。この複合体は約25個の12~240kDaのsubunitから構成されている。これらの事実はDRIP/TRAP/ARC/SMCC複合体がCBP/p300を中心とした複合体に匹敵する重要な転写共役因子複合体であり, 核内受容体ばかりでなく, p53, VP16, Sp1, SREBP, NF- $\kappa$ B, E1Aなどのメディエーターとして作用することを示している。TRAP複合体のうち, TRAP220/230(DRIP205)がLXXLLモチーフを介して核内受容体に結合するインターフェイスの役割を果たすと推定されている。

## 3) TFTC-type TRRAP/GCN5複合体<sup>2)</sup>

TFTC-type TRRAP/GCN5複合体はエストロゲン受容体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )のC末ドメインにリガンド依存性に結合する共役因子複合体として単離されたもので, VP16やc-Mycによる転写活性化のコアクチベーターとして報告されたGCN5(HAT活性をもつ)やTRRAP, さらに, TAFなどの転写因子も含まれている。

核内レセプターとの結合をCBPを中心とした複合体とDRIP複合体が競合することから, multistep modelが提唱されている<sup>3)</sup>。すなわち, CBPを中心とした複合体がまず, 核内受容体に結合し, HAT活性により, クロマチン構造をゆるめた後, DRIP複合体が結合し, あるいは両者が交互に結合し, 基本転写装置へシグナルを伝えるというものである(図2)。

## 4) WINAC(WSTF including nucleosome assembly complex)複合体<sup>3)</sup>

最近, ATP依存性のクロマチンリモデリング活性をもつ複合体として, WINACが同定された。ビタミンD受容体(VDR)に結合する複合体として単離されたWINAC複合体はWilliams症候群の原因遺伝子であるWSTF(Williams syndrome transcription factor)を中心にSW1/SNF型のATPase(Brg1, hBrm)やDNA複製に関係する因子など少なくとも13の蛋白質から構成されている。WINACはリガンド非依存性にVDRをプロモーター上のVDR結合部位(VDRE)にリクルートし, その後, リガンドが結合すると, HAT活性をもつ共役因子群がリクルートされると考えられている。

Williams症候群は常染色体優性遺伝の疾患で, 大動脈弁上狭窄, 妖精様顔貌, 知的障害を示す疾患で特発性高カルシウム血症などを伴うが, 以上のような知見から, KitagawaらはWilliams症候群をChromatin-remodeling diseaseと位置付けている<sup>3)</sup>。

## 核内ホルモン受容体異常症の成因論

核内ホルモン受容体異常症はリガンド結合から転写開始に至る様々の段階の障害で起こり得るわけで、受容体の構造異常による受容体そのものの機能不全あるいは機能亢進、異常受容体が正常受容体の機能を阻害するドミナントネガティブ(dominant negative)効果、あるいはほかの核内蛋白の機能を阻害する可能性、リガンド結合により活性化された受容体に結合する共役因子に異常があるもの、さらに、核内構造を規定する因子の異常など高次機能の障害によるものなどが考えられる。

### 1. 受容体の構造異常に起因するもの

#### 1) 異常受容体自身の機能不全および機能亢進

核内受容体の構造異常に起因する核内受容体異常症の代表はステロイドホルモン不応症であり、アンドロゲン受容体(AR)異常によるアンドロゲン不応症(睾丸性女性化症)、グルココルチコイド受容体(GR)異常による原発性グルココルチコイド抵抗症、エストロゲン $\alpha$ 受容体(ER $\alpha$ )異常による骨量減少症、ミネラルコルチコイド受容体異常による常染色体優性遺伝型の偽性低アルドステロン症 I 型、ビタミン D 受容体異常による II 型ビタミン D 抵抗症が報告されている。一方、リガンドが特定されていないオーファン受容体による異常症も見いだされている。Dosage sensitive sex reversal(DSS)の原因遺伝子であり、X 染色体上にある DAX-1 の異常により伴性劣性遺伝形式の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を伴う先天性副腎低形成を発症する。副腎・性腺の発生、分化に必須の転写因子である Ad 4 BP/SF-1(steroidogenic factor-1)はノックアウトマウスの成績ではヘテロ接合体は正常であり、ヘテロでの何らかの異常の発症は予測されていなかった。しかしながら、SF-1 のヘテロの遺伝子変異により、46 XY の核型で表現型は女性(XY sex reversal)、原発性副腎不全、非常に未熟な精巣をもった症例が報告された<sup>4)</sup>。そのほか、核内受容体異常症ではないが、副腎、性腺異常と関係するものとして、SRY 様 HMG(high mobility group; DNA 結合領域)ボックス遺伝子の SOX 9 の変異はヒトの XY sex reversal と骨格奇形(campomelic dysplasia)をきたす。粘膜皮膚カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を三主徴とし常染色体劣性遺伝を示す多腺性自己免疫症候群 I 型の原因遺伝子として、AIRE

(autoimmune regulator)が同定された。早期卵巣不全(premature ovarian failure)の原因としてフォークヘッド型転写因子である FOXL 2 の変異が見いだされた。

### 2) 異常受容体による dominant negative 作用

甲状腺ホルモン受容体(TR)には TR $\alpha$ 、TR $\beta$  の 2 種が存在し、現在のところ、TR $\beta$  の異常による甲状腺ホルモン不応症が報告されている。この不応症の多くは常染色体優性遺伝形式を示し、変異遺伝子のヘテロ接合体で発症し、異常 TR $\beta$  が正常 TR $\beta$  の機能を障害する dominant negative 作用によるものと考えられている。NCoR や SMRT などの corepressor の異常 TR $\beta$  からの解離や異常 TR $\beta$  への SRC-1 のリクルートが障害されることも報告された<sup>5)</sup>。成人発症で進行性の球筋、四肢近位筋の萎縮を主徴とする運動ニューロン疾患である伴性劣性球脊髄性筋萎縮症では AR の N 末のグルタミン酸をコードする CAG の反復数が正常の 2 倍以上に増加しており、この変異 AR がほかの核内蛋白の機能障害を起こしていることが推定されている。GR 遺伝子変異(Ile 559  $\rightarrow$  Asn)のヘテロ接合体でグルココルチコイド抵抗症を発症した例では変異 GR が正常 GR の細胞質から核内への移行を dominant negative 効果で抑制することが示された<sup>6)</sup>。転写因子のなかでも形態形成と分化に関与するものはその量が精微に調節されている。また、1 つの転写因子が複数の局面で利用されている。したがって、ヒトの 2 つの染色体上の遺伝子のうち片方が機能不全になっても絶対量が不足して症状が出現してしまう(haplo-insufficiency)。CBP などはこのような表現型を示す。また、dominant negative 効果や haplo-insufficiency を示すものは優性遺伝形式をとることになる。

### 2. 共役因子異常に起因するもの

#### 1) コアクチペーター病(coregulator-related diseases)としてのアンドロゲン不応症

アンドロゲン不応症 AIS(androgen insensitivity syndrome)は遺伝的性は男性(46 XY)であるが、アンドロゲン作用機構の障害により男性化障害を呈する疾患で、ステロイドホルモン不応症では最も多い疾患である。男性化障害の強い順に完全型、不完全型、Reifenstein 症候群、男性不妊症などに分類される。しかしながら、臨床的かつ内分泌学的検査成績から AIS と診断されるにもかかわらず AR に全く異常を認めない症例が存在し、このような症例の病因とし

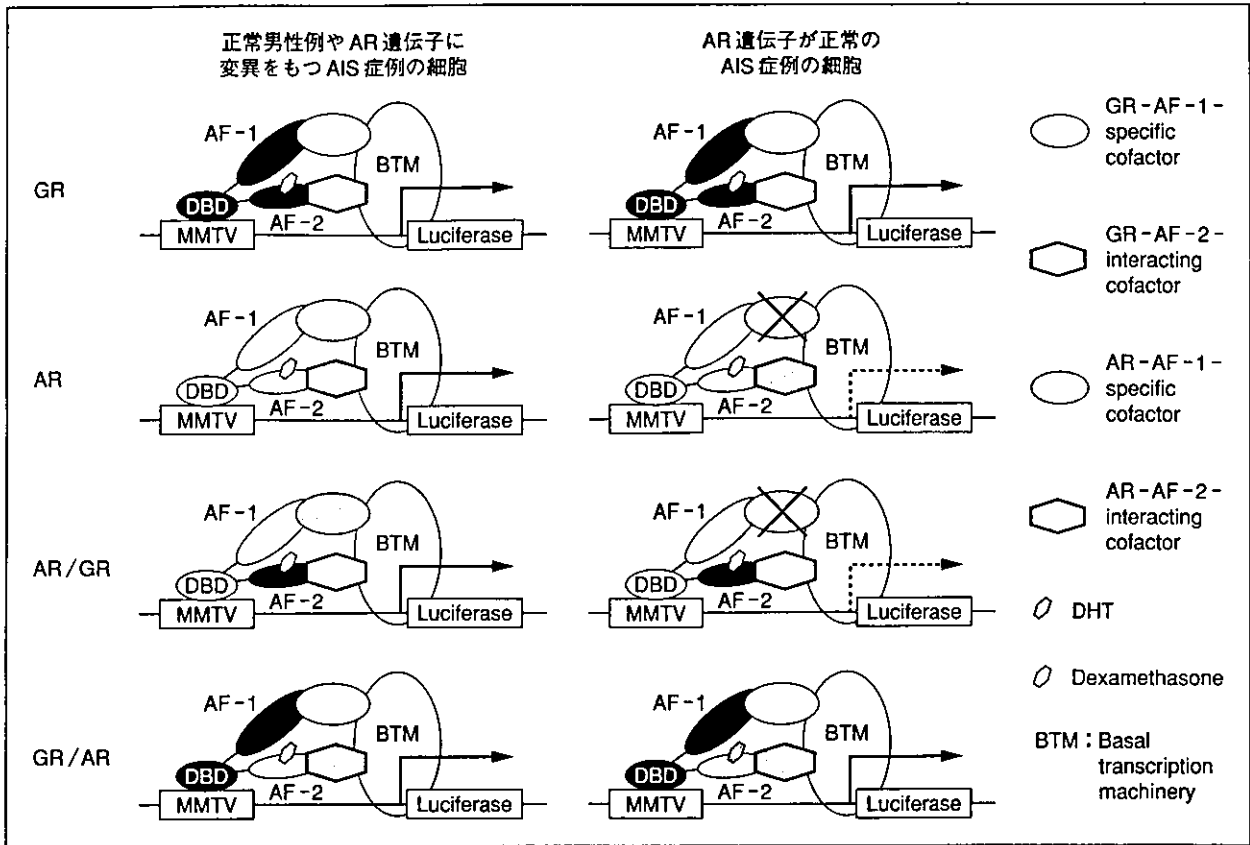


図3 正常男性, ARに異常のないAIS患者, ARに異常をもつAIS患者の培養皮膚線維芽細胞に導入した正常AR, GR, ARとGRのキメラによるリガンド依存性転写活性化性能の比較

て, 受容体から基本転写装置へのシグナル伝達系の異常が推定される。われわれはこのようなAISの1例を解析した結果, ARのAF-1領域, すなわち, 細胞特異的発現を担う領域と相互作用するcofactorの異常が示唆された症例を経験した<sup>7)</sup>。本患者のアンドロゲンの結合活性は正常で, リガンド依存性核内移行も正常であった。そこで, 培養皮膚線維芽細胞にルシフェラーゼレポーターベクターとともに正常のARあるいはGRの発現ベクターを導入すると, GRのリガンド依存性転写活性化性能は患者と正常対照の細胞間で差がなかったが, ARのリガンド依存性転写活性化性能は患者の細胞において有意に低下していた(図3)。また, AR遺伝子の異常によるAIS患者の細胞ではARのリガンド依存性転写活性化性能は正常対照と同程度であった。ARとGRのAF-1, AF-2をお互いに入れ替えたキメラ蛋白の転写活性化性能を測定すると, N端がAR, リガンド結合領域がGRであるキメラ, AR/GRキメラ受容体のデキサメサゾンによるリガンド依存性転写活性化性能は正常と比較して患者の細胞で有意に低下していた。すなわち, 本患者ではARの

AF-1に由来する転写活性化に障害が存在することが強く示唆された。また, SRAを含めて, 既知の共役因子では転写活性の回復は認められなかった。また, GST pull-down assayによりARのAF-1に特異的に結合する蛋白が本症例では欠損していた。本患者は以上のようにARのAF-1と特異的に直接的あるいは間接的に相互作用する共役因子の機能異常が推定され, 本症例はステロイド不応症の中でコアクチペーター病という新しい概念を提唱するものである<sup>7)</sup>。

## 2) Rubinstein-Taybi(RTS)症候群

共役因子病としては, 種々の奇形(低身長, 頭蓋・顔面奇形, 心奇形)と精神発達遅滞を呈するRubinstein-Taybi症候群でCBP遺伝子の変異が報告されたものが最初であり, CBPを含む領域の消失例やCBP遺伝子の点突然変異例のヘテロ接合体で発症しているが, dominant negative作用ではなく, 正常CBP遺伝子の量的な不足が原因であると推定されている<sup>8)</sup>。CBPのヘテロ欠損マウスは手指骨, 頭蓋骨, 肋骨の形成異常を認め, RTSに類似の骨異常を示した。しかしながら, ホモのノックアウトマウスは



RTS にみられる心奇形を示さなかったことから<sup>9)</sup>、心奇形に関しては変異 CBP による dominant negative 効果が推定されている。また、RTS 患者の約 20% にしか CBP 遺伝子異常が認められないことも報告されており、RTS の原因として CBP 以外の遺伝子異常の存在が推測されている<sup>10)</sup>。

### 3) 複合ホルモン不応症 (multiple hormone resistance)

グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、アンドロゲンに抵抗性だが、ビタミン D、甲状腺ホルモンに対する不応は認められない姉妹例が報告された<sup>11)</sup>。血中のコルチゾールは高値だが、Cushing 徴候を示さず、また、血中のアンドロゲンレベルは男性のレベルであるが、男性化徴候を認めず、これらの複数の受容体に共通のコアクチベーターの異常が強く推定され、既知の共役因子の異常の有無が検索されたが、現時点まで異常は同定されていない。

### 4) Reftoff 症候群

現在常染色体遺伝形式を示しながら TR $\alpha$  や TR $\beta$  に異常を認めない家族発症の甲状腺ホルモン不応症例も報告されており<sup>12)</sup>、これらの症例では共役因子群を含めたポスト受容体障害の存在が推定されているが、その実体は明らかでない。SRC-1 のノックアウトマウスは部分的なホルモン抵抗性を示し、特に下垂体・甲状腺系の negative feedback 調節機構を阻害し、甲状腺ホルモン抵抗性を示すことが示されたが<sup>13)</sup>、臨床例での SRC-1 の変異は報告されていない。

### 5) X 連鎖性の痴呆を伴う甲状腺機能低下症 (X-linked male dementia and hypothyroidism)

TRAP 230 のホモのノックアウトマウスは胎生致死であるが、ヘテロのノックアウトマウスは成長障害や下垂体性の甲状腺機能低下症を呈することが示された<sup>14)</sup>。TRAP 230 の CAG repeat 内の変異が X-linked male dementia and hypothyroidism に関連することが遺伝子疫学的に示され<sup>15)</sup>、本症の原因として、TRAP 230 遺伝子異常が推定されている。

## 核内構造と転写調節

### 1. ステロイドホルモン受容体の核内コンパートメント

主として、生化学的解析により、共役因子や基本転写因子の構造決定、作用が明らかにされてきたが、遺伝子転写は核内の複雑な機能と相関した構造変化によ

っても制御されていることが近年の画像研究法の進歩によって明らかにされつつある。以前より転写が不活性化されている領域は DNA の凝集した heterochromatin、転写が活発に行われている領域は euchromatin という比較的 DNA 凝集の少ない領域であることが知られている。最近の研究では活性の遺伝子を heterochromatin 領域に組み込むと転写が不活性化されることが明らかとなり、核内の部位に依存した転写の制御機構の存在が確認されている。よく知られている核内構造は核小体であり、リボゾーム RNA 合成部位である。また、遺伝子転写によって合成された pre-mRNA の splicing は特定の領域 (compartment) で行われており splicing factor compartment (SFC) と呼ばれ核内容積の 20% を占めている。蛍光蛋白が広く生物学の研究に応用されるに至って、共役因子群と結合し、転写的に活性化されたステロイドホルモン受容体は speckles あるいは foci と呼称される compartment を形成することがここ数年の間に明らかにされた。高精細三次元画像法による解析 (図 4 A) ではこれらは euchromatin 領域で SFC とは異なった compartment を占めること、さらに、AR, GR, ER $\alpha$  はコアクチベーターとともに同一の foci に集積されることが明らかになった<sup>16,17)</sup>。このような核内の compartment は細胞質のオルガネラのように形質膜で境界されているわけではないのにもかかわらず特定の領域を維持できるのかは不明であったが、最近の FRAP (fluorescence recovery after photobleaching) 法により興味深い事実が明らかになった。すなわち、蛍光蛋白標識した核内蛋白を細胞に導入し、強いレーザー光により蛍光を消滅させた後の、その部位への蛍光蛋白の回復を測定した結果、秒の単位で回復することが明らかになった<sup>18,19)</sup>。また、この回復現象はグルココルチコイド受容体やエストロゲン受容体でも観察された<sup>20)</sup>。すなわち、核内の compartment を構成する分子は静止しているのではなく、非常に早い速度で拡散と集合を繰り返しており、特定の分子群が一定の steady-state の状態を現出している結果、compartment を形成していることになる。

### 2. リアルタイムイメージングによる AIS 病態の解析

上述のような解析を応用することにより、以前、AR の DNA 結合領域に変異をもつ AIS においてその病態は核内の標的遺伝子への結合障害と推定されていたものが、実は細胞質の特定の部位への滞留による

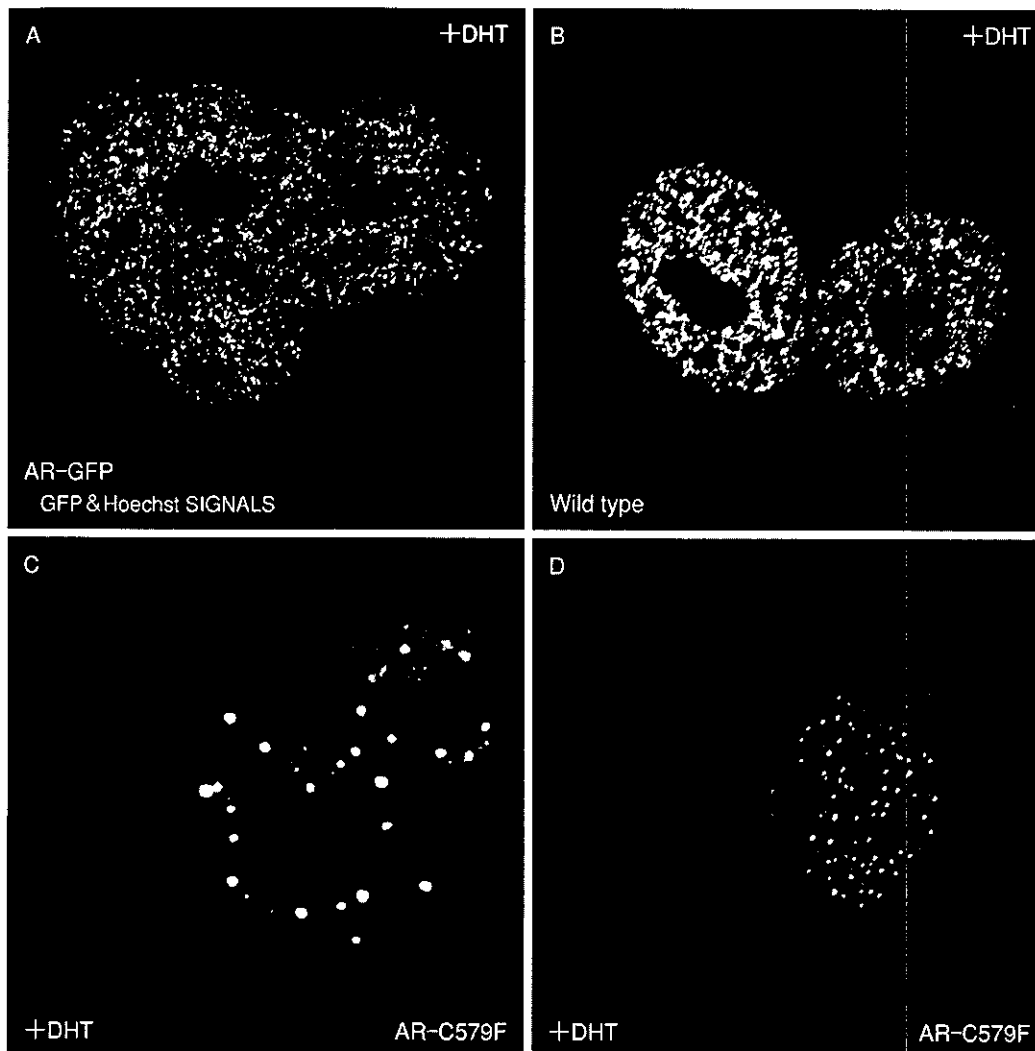


図4 アンドロゲン受容体(AR)-蛍光蛋白キメラの核内分布の三次元画像解析と変異型 AR-C 579 F の細胞内分布

DHT 添加後 30 分以内に野生型 AR は核内に移行し多数の speckle を形成するが(A: 3 次元画像, アンドロゲン受容体分布と核クロマチン構造, AR-GFP は核内に約 300 個の独立した speckle として検出, B: 2 次元画像), DNA 結合領域に変異をもつ AR-C 579 F は細胞質に粗大な dot を形成して滞留する(C)。長時間経過すると核内へ移行するが, 形成された dot の数は少ない(D)。

核内への移行障害であることが明らかになった。症例は完全型 AIS で, AR の DNA 結合に必須である Zn フィンガーモチーフの Zn を配位する 579 番目のシステインがフェニルアラニンに置換していた(AR-C 579 F)(図 1)。レポーターアッセイでは全く転写活性化能を欠いていた。AR と蛍光蛋白質 GFP との融合蛋白質(AR-GFP)を細胞内で発現させて, 共焦点レーザー顕微鏡下で観察すると, 野生型 AR は, リガンド(DHT)処理後は速やかに核内に移行して, 核内で細かい foci を形成した(図 4 A, 4 B)。一方, AR-C 579 F は, DHT を加えると, まず細胞質に大きな dot を形成し(図 4 C), その後長時間観察する

と, 次第に核内にも dot を認めるようになったが(図 4 D), 変異型 AR の核内 dot の数は, 野生型 AR の dot 数と比べて明らかに減少していた。さらに, FRAP 解析では, 核内での mobility も低下していることが示唆された。このような細胞内に dot を形成する理由として, AR の構造変化に基づく misfolding による凝集が原因である可能性がある。転写因子の研究は従来の生化学的研究が進展する一方, このような生細胞のリアルタイムの観察による研究も生理的なあるいは病的な意義を解明する研究法として有用である。

核内受容体を例とした転写制御機構の研究の進展により、従来ポスト受容体障害というブラックボックスのなかに分類されていた疾患の実体が明らかにされつつある。また、これらの新知見はさらなる病態の解明とともに新しい治療薬や治療法の開発へと発展することが期待される。

文 献

- 1) Ito M, Roeder RG : The TRAP/SMCC/Mediator complex and thyroid hormone receptor function. *Trends Endocrinol Metab* 12 : 127-134, 2001
- 2) Yanagisawa J, Kitagawa H, Yanagida M, et al : Nuclear receptor function requires a TFIIIC-type histone acetyl transferase complex. *Mol Cell* 9 : 553-562, 2002
- 3) Kitagawa H, Fujiki R, Yoshimura K, et al : The chromatin-remodeling complex WINAC targets a nuclear receptor to promoters and is impaired in Williams syndrome. *Cell* 113 : 905-917, 2003
- 4) Achermann JC, Ito M, Ito M, et al : A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22 : 125-126, 1999
- 5) Safer JD, Cohen RN, Hollenberg AN, et al : Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone. *J Biol Chem* 273 : 30175-30182, 1998
- 6) Kino T, Stauber RH, Resau JH, et al : Human GR mutant has a transdominant negative effect on the wild-type GR by inhibiting its translocation into the nucleus : importance of the ligand-binding domain for intracellular GR trafficking. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 5600-5608, 2001
- 7) Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, et al : Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Engl J Med* 343 : 856-862, 2000
- 8) Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, et al : Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 376 : 348-351, 1995
- 9) Yao TP, Oh SP, Fuchs M, et al : Gene dosage-dependent embryonic development and proliferation defects in mice lacking the transcriptional integrator p300. *Cell* 93 : 361-372, 1998
- 10) Petrij F, Dauwerse HG, Blough RI, et al : Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome : five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations. *J Med Genet* 37 : 168-176, 2000
- 11) New MI, Nimkarn S, Brandon DD, et al : Resistance to several steroids in two sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 4454-4464, 1999
- 12) Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al : Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. *J Clin Endocrinol Metab* 81 : 4196-4203, 1996
- 13) Weiss RE, Xu J, Ning G, et al : Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. *EMBO J* 18 : 1900-1904, 1997
- 14) Ito M, Yuan CX, Okano HJ, et al : Involvement of the TRAP 220 component of the TRAP/SMCC coactivator complex in embryonic development and thyroid hormone action. *Mol Cell* 5 : 683-693, 2000
- 15) Philibert RA, King BH, Winfield S, et al : Association of an X-chromosome dodecamer insertional variant allele with mental retardation. *Mol Psychiatry* 3 : 303-309, 1998 (Erratum in : *Mol Psychiatry* 4 : 197, 1999)
- 16) Tomura A, Goto K, Morinaga H, et al : The subnuclear three-dimensional image analysis of androgen receptor fused to green fluorescence protein. *J Biol Chem* 276 : 28395-28401, 2001
- 17) Saito M, Takayanagi R, Goto K, et al : The presence of both the amino- and carboxyl-terminal domains in the androgen receptor is essential for the completion of a transcriptionally active form with coactivators and intranuclear compartmentalization common to the steroid hormone receptors : A three-dimensional imaging study. *Mol Endocrinol* 16 : 694-706, 2002
- 18) McNally JG, Muller WG, Walker D, et al : The glucocorticoid receptor : rapid exchange with regulatory sites in living cells. *Science* 287 : 1262-1265, 2000
- 19) Phair RD, Misteli T : High mobility of proteins in the mammalian cell nucleus. *Nature* 404 : 604-609, 2000
- 20) Stenoien DL, Patel K, Mancini MG, et al : FRAP reveals that mobility of oestrogen receptor-alpha is ligand- and proteasome-dependent. *Nat Cell Biol* 3 : 15-23, 2000
- 21) 河手久弥, 呉 茵, 大中佳三, 他 : DNA 結合ドメインの変異により, アンドロゲン受容体の核移行障害, 核内局在障害および核内での mobility の低下を認めたアンドロゲン不応症の2例. *ホと臨床* 52(増刊号), 2004(印刷中)

# 慢性副腎不全の急性増悪

*Adrenal crisis on chronic adrenocortical insufficiency*

高柳 涼一\*  
Ryoichi Takayanagi

◆key words : 副腎不全, 副腎クリーゼ, ステロイド, Addison 病

## 概念, 原因

### 1. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質の球状層からは、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、束状層からはグルココルチコイドであるコルチゾール、網状層からは副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone ; DHEA) とその硫酸塩 (DHEA-S) の3種類のステロイドホルモンが分泌されている。この中で、コルチゾールは生命維持に必須のホルモンであり、副腎皮質からは1日約20 mg のコルチゾールが分泌されているが、生体が外傷、感染などのストレスを受けたときの分泌量は200 mg/day に及び、これらのストレスより生体を防護する作用がある。

### 2. 急性副腎皮質不全 (副腎クリーゼ) とその病因 (表1)

副腎クリーゼは急激な副腎皮質ステロイド (コルチゾール) の絶対的あるいは相対的な欠乏状態であ

り、患者はショックに陥り、迅速に適切な処置が行われないと致死的となる。慢性の副腎不全 (副腎皮質機能低下症) 状態において、外傷、感染症などのストレスが加わった場合、ステロイドの補充が中断された場合、膠原病などで合成ステロイド (グルココルチコイド) 大量長期投与中に急に中止した場合 (withdrawal syndrome ; 離脱症候群) などがクリーゼ発症の成因となる。髄膜炎菌などの重症感染症で紫斑病を伴う副腎出血によるクリーゼを Waterhouse-Friderichsen 症候群という。ほかの細菌感染でも同様の病態をきたすことがある。そのほか、まれではあるが、両側の副腎を損傷するような外傷は副腎クリーゼの原因となる。わが国の最近の調査では慢性の原発性副腎皮質機能低下症である Addison 病に副腎クリーゼが発症する率は37%に及び、その誘因としては感染症が75%、ステロイド補充の中断が7.5%であった<sup>1)</sup>。

### 3. 慢性副腎不全 (慢性副腎皮質機能低下症) の病因 (表2)

慢性副腎不全がどのような病因でもたらされる

表1 急性副腎皮質機能低下症 (副腎クリーゼ) の原因

1. 慢性副腎不全 (慢性副腎皮質機能低下症) にストレスが加わった場合	
2. 慢性副腎不全におけるステロイド補充の中断	
(参考) Addison 病の副腎クリーゼ発症率: 37.4% (40例/107例) <sup>1)</sup>	
誘因: 感染症	75.0%
ステロイド補充療法の中断	7.5%
その他	17.5%
3. ステロイド離脱症候群 (withdrawal syndrome)	
4. 敗血症による副腎出血 (Waterhouse-Friderichsen 症候群)	
5. 外傷性副腎損傷 (出血)	

\* 九州大学大学院医学研究院老年医学教授