

## SHRSPにおける高食塩食による11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1遺伝子発現に対する影響

金沢大学大学院 循環器病態内科学 武田仁裕

11 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素 (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase:11 $\beta$ -HSD) は、グルココルチコイドホルモン (glucocorticoid hormone:GC) であるコルチゾール (F) (げっ歯類ではコルチコステロン) を、活性を有しないコルチゾン (E) (げっ歯類では11-デヒドロコルチコステロン) に変換する酵素である。11 $\beta$ -HSDには nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) を補酵素とする1型と nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) を補酵素とする2型が存在し、1型は両方向性であるが生体内ではリダクターゼ作用を有し、2型はデヒドロゲナーゼ活性のみを有する。図1に脂肪組織における11 $\beta$ -HSDとレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の関係を示す。

脂肪組織における11 $\beta$ -HSD1は肥満や高血圧に関与していることが遺伝子改変モデル動物や臨床研究から明らかにされている。また脂肪組織からのアンジオテンシノーゲンやアルドステロン産生は高血圧に関与し、レプチンは副腎からのアルドステロン産生を亢進させ肥満や高血圧に関与していることが報告されている<sup>1)2)</sup>。

我々はアルドステロン合成酵素遺伝子の発現がエピジェネティクス制御により調整されていることを報告した<sup>3)</sup>。遺伝子発現のエピジェネティック調節としてDNAメチル化とヒストンテール修飾が挙げられるが、DNAメチル化はCpGサイトに起こるが遺伝子 coding region 近傍にCpGアイランドとして高い頻度に存在し遺伝子発現調節因子と密接に関係している。図2にラット 11 $\beta$ -HSD1 の CpG 部位と遺伝子発現の転写調節部位との関係を示す。

食塩感受性高血圧においては高食塩食による組織におけるRAASやMR活性の亢進が病態に関与していることを報告されている<sup>4)</sup>。

本稿ではSHRSPにおける食塩摂取と脂肪組織における11 $\beta$ -HSDとの関係を検討したので紹介する。SHRSPの内臓脂肪組織においては対照ラットに比して11 $\beta$ -HSD1及びグルココルチコイ

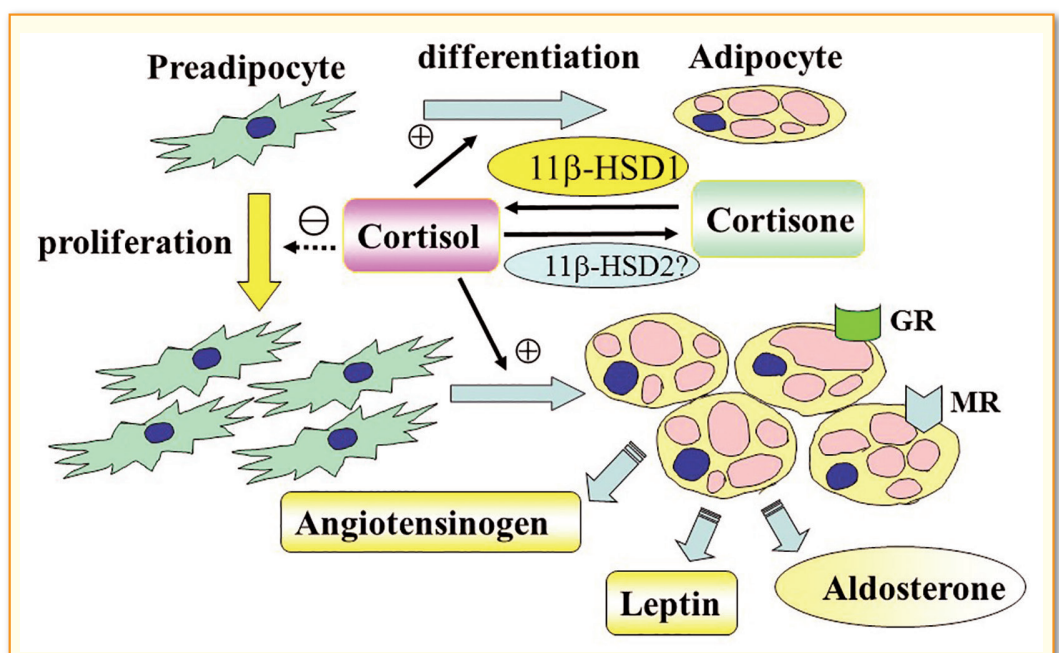


図1. 脂肪組織におけるグルココルチコイド, 11 $\beta$ -HSD1及びレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を示す。脂肪細胞にはグルココルチコイド受容体が強く発現しているが、MRの発現も認められる。またアンジオテンシノーゲン以外にアルドステロンの産生も見られる。GR, グルココルチコイド受容体、MR、ミネラルコルチコイド受容体

ド受容体 (GR) 遺伝子発現は有意に増加していた (図3)。高食塩食により対照ラットでは *11β-HSD1* 及び GR 遺伝子発現は増加したが、SHRSP では逆に低下した (図3)。血清コルチ

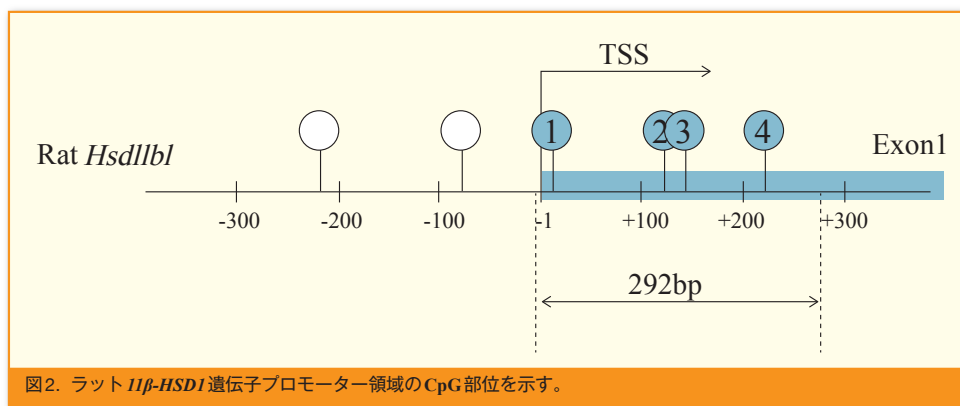


図2. ラット *11β-HSD1* 遺伝子プロモーター領域の CpG 部位を示す。

ゾールは有意な変化を示さなかった。脂肪組織から DNA を抽出し図2に示した CpG 部位に特異的なプライマーを作成しバイサルファイト法によりメチル化を検討したが WKY ラットと SHRSP で有意な変化がなかった (図3)。

*11β-HSD1* 遺伝子を脂肪組織に過剰発現させたマウスでは食塩感受性高血圧を呈することが報告されている<sup>5)</sup>。逆に *11β-HSD1* 遺伝子を欠損させたマウスでは肥満や脂質代謝異常に対して予防効果が認められ、肝臓における過剰発現モデルではインスリン抵抗性、脂肪肝、脂質代謝異常を生じる。*11β-HSD1* の組織での活性化により局所でのコルチゾールの作用が増強され、病態に関与してくるものと考えられる。高食塩食により RAAS の活性化に伴い SHRSP では著明な高血圧や心血管系の臓器障害を生ずる。今回高食塩食により *11β-HSD1* 遺伝子発現は SHRSP では抑制されたが、

RAAS 活性化による組織障害に対する防御機構かも知れない。SHRSP では *11β-HSD1* 遺伝子発現は対照ラットより高値を示したが、メチル化には差が見られなかった。ヒトの筋肉組織においては *11β-HSD1* 遺伝子発現とメチル化の負の関係が報告されている<sup>6)</sup>。*11β-HSD1* 遺伝子発現に及ぼすメチル化の影響に関してさらに検討を要する。

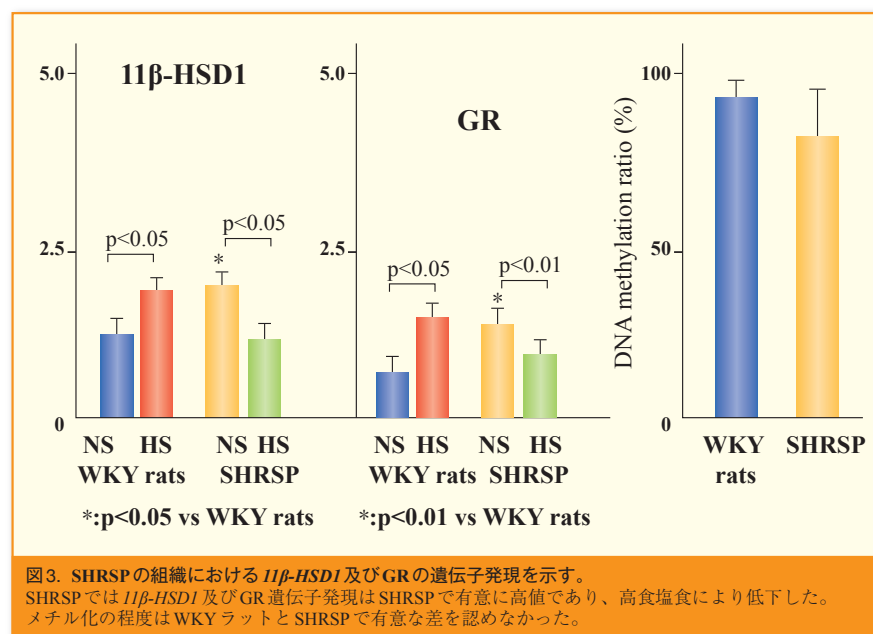


図3. SHRSPの組織における *11β-HSD1* 及び GR の遺伝子発現を示す。SHRSP では *11β-HSD1* 及び GR 遺伝子発現は SHRSP で有意に高値であり、高食塩食により低下した。メチル化の程度は WKY ラットと SHRSP で有意な差を認めなかった。

#### 参考文献

- 1) Wang F, et al. Hypertension 2013; 63: 281-288
- 2) Milton P. Circulation 2018; 137: 1614-1631
- 3) Takeda Y, et al. J. Am Heart Assoc 2018; 7: e008281
- 4) Takeda Y. Hypertension Res 2009; 32: 321-324
- 5) Masuzaki M et al. J Clin Invest 2003; 112: 83-90
- 6) Inder WJ et al. Clin Epigenetics 2012; 4: 24-32