

### 3. 血管平滑筋細胞において炎症性サイトカインは 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type-1 及び type-2 遺伝子の転写を異なった機序で調節する

次田誠<sup>1)</sup>、岩崎泰正<sup>1)</sup>、谷口義典<sup>1)</sup>、田口崇文<sup>1)</sup>、西山充<sup>1)</sup>、品原正幸<sup>1)</sup>  
岡崎瑞穂<sup>1)</sup>、中山修一<sup>1)</sup>、高尾俊弘<sup>2)</sup>、橋本浩三<sup>3)</sup>、寺田典生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学

<sup>2)</sup>高知大学医学部 地域看護学 <sup>3)</sup>細木病院

【背景と目的】近年、アルドステロンやコルチゾールなどの副腎コルチコステロイドが血管壁において炎症を惹起する可能性が指摘されている。今日我々は炎症性サイトカインが血管平滑筋細胞において細胞内ステロイド代謝に影響を及ぼす可能性を考慮し、代表的な炎症性サイトカインであるまたTumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) がステロイド代謝酵素 (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type-1 and -2: 11 $\beta$  HSD-1/-2) 遺伝子の発現に及ぼす影響を、in vitro の系を用いて検討した。

【方法】実験はラット血管平滑筋細胞 (A10) を用い、本細胞における内因性 11 $\beta$  HSD-1/-2 の発現を RT-PCR 法により評価した。また、TNF- $\alpha$  刺激時の 11 $\beta$  HSD-1/-2 の両遺伝子の発現動態を、各々の遺伝子転写活性を指標として評価した。さらにグルココルチコイド応答レポーター遺伝子 (GRE-Luc) を用いたバイオアッセイ系を確立し、TNF- $\alpha$  の存在下での細胞内におけるコルチゾン (非活性型グルココルチコイド) からコルチゾールへ (活性型グルココルチコイド) への変換の有無を解析した。

【結果】① A10 細胞においてグルココルチコイド受容体 (GR) とミネラルコルチコイド受容体 (MR)、および 11 $\beta$  HSD-1 および 11 $\beta$  HSD-2 の発現を認めた。② 炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、100pM) は 11 $\beta$  HSD-1 遺伝子の転写を有意に促進、逆に 11 $\beta$  HSD-2 遺伝子の転写を有意に抑制した。③ これらの効果を仲介する転写因子として、11 $\beta$  HSD-1 では転写因子 AP1 (Fos/Jun) と C/EBP が、11 $\beta$  HSD-2 では転写因子 Egr-1 の関与が示唆された。④ 炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、100pM) の存在下で、非活性型のコルチゾンから活性型のコルチゾールへの活性化の亢進が生じることが、バイオアッセイ系を用いた解析により確認された。

【結論】炎症性サイトカインは 11 $\beta$  HSD-1 の発現を促進し、11 $\beta$  HSD-2 の発現を抑制することにより、細胞内グルココルチコイド濃度を増加させる細胞内環境にシフトさせることが明らかになった。11 $\beta$  HSD-2 が有意に発現しアルドステロンが選択的に作用する腎尿細管細胞や腸管上皮細胞と異なり、心筋や血管平滑筋等の非上皮細胞では 11 $\beta$  HSD-1/-2 の両者が発現している。炎症性サイトカインが 11 $\beta$  HSD-1 の発現を促進すること、コルチゾールがアルドステロンと等力価で MR と結合することを考慮すると、炎症下での脈管組織では、グルココルチコイドと組織障害の関連が強く示唆される。