

AL10 生体リズム異常に伴う高血圧発症メカニズム—新型アルドステロン合成系酵素の同一—  
**Circadian Clock Disturbance behind the Pathogenesis of Hypertension**  
—Identification of a New Aldosterone Producing Enzyme—

土居 雅夫 (Masao DOI)

京都大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

生体リズムの異常といえば睡眠障害や躁うつ病との関連が主に指摘されてきたが、昨今の時計遺伝子の発見と遺伝子改変による時計欠損マウスの作出により、今や時計遺伝子の機能異常は糖尿病や肥満などの生活習慣病に潜む病因の一つとして大きな注目を集めつつある。私共は、時計遺伝子である *Cry1* と *Cry2* を失った遺伝子改変マウス (以降 *Cry-null* マウスと呼ぶ) を用いてリズム異常に起因する疾病を詳しく調べた結果、*Cry-null* マウスは副腎皮質からの過剰なアルドステロン分泌によって食塩感受性の高血圧を呈することを見出した。またさらに、DNA マイクロアレイ解析ならびにレーザーマイクロダイセクション法を用いて副腎機能障害の原因分子を探ったところ、副腎の球状層に特異的に発現する新しいタイプの 3 $\beta$  水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD3B) が *Cry-null* マウスにおけるアルドステロンの異常産生に関与することが分かった。興味深いことに、この遺伝子は正常のマウスにおいては時計の制御を受けて概日性の発現変動を示すが、時計機能を完全に失った *Cry-null* マウスでは一日を通して常に高いレベルで発現が維持され、その結果として惹起される HSD3B の活性の上昇が球状層におけるステロイドの合成を増大させていた。以上の結果は、時計遺伝子である *Cry* が副腎球状層特異的 HSD3B の発現制御を介して正常なアルドステロン産生の維持に寄与していることを示しており、このパスウェイの異常がリズム失調に伴う食塩感受性高血圧の発症機序において極めて重大なリスク要因となっていることを示している。我々はヒトにおいても球状層に特異的に存在する HSD3B を見出した。今後この酵素の臨床検査を進めることによってヒトの原因不明の高血圧症の一端を明らかにできる可能性があるので報告したい。