

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1994.10) 14巻10号:2721~2724.

副腎皮質ホルモンdehydroepiandrosterone-sulfate(DHEA-S)の抗潰瘍作用に関する基礎的検討
cortisolとの拮抗作用

上原 聡、釈 文雄、久保光司、久保田達也、野津 司、森
谷 満、渡邊泰男、小路悦郎、原田一道

副腎皮質ホルモンdehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S)の抗潰瘍作用に関する基礎的検討： cortisolとの拮抗作用

上原 聡 釈 文雄 久保 光司 久保田達也
野津 司 森谷 満 渡邊 泰男 小路 悦郎
Severino B. Santos 原田 一道*

はじめに

Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S)は、生体内で最も多量に産生される副腎皮質ステロイドホルモンであるが(図1)、その生理作用はほとんど解明されていない。しかし、近年になって非常に興味深い作用が報告されるようになってきた。例えば、DHEA-Sの血中レベルは加齢とともに低下することが知られていたが¹⁾、加齢マウスにおける記憶力がDHEA-Sの投与によって改善されることが報告された²⁾。また、副腎皮質ホルモンによって生じる免疫機能の低下がDHEA-Sによって予防されることが明らかになり³⁾、DHEA-Sがcortisolの拮抗ホルモンの機能を果たす可能性が示されている。このようなDHEA-Sとcortisolの相反作用は、免疫系に及ぼす影響の他に、脂質代謝⁴⁾や糖代謝⁵⁾でも報告されている。

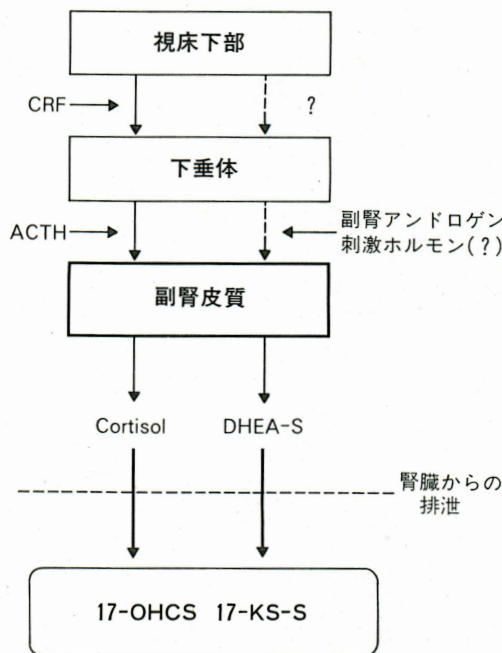
そこで本研究では、最近われわれが行っている消化性潰瘍の病態生理に関する免疫神経内分泌学的研究⁶⁾の一環として、ストレス潰瘍患者におけるDHEA-Sの分泌動態、および実験潰瘍モデルにおけるDHEA-Sの作用を検討した。

対象と方法

1. 基礎的研究

実験動物には体重約200gのSD系雄性ラットを用

*A.Uehara, F.Shaku, K.Kubo, T.Kubota, T.Nozu, M.Moriya, Y.Watanabe, E.Shoji, S.B.Santos, K.Harada : 旭川医科大学第三内科



【略語】

CRF: corticotropin-releasing factor

DHEA-S: dehydroepiandrosterone-sulfate

図1 ストレスと視床下部-下垂体-副腎皮質系

いた。実験潰瘍モデルとしては、プレドニゾン潰瘍および水浸拘束ストレス潰瘍を使った。プレドニゾンとDHEA-Sは生食に溶解して皮下へ投与した。潰瘍指数(すべての胃粘膜病変の長さの総和: mm)に加えて、胸腺重量(mg)を計測した。

2. 臨床的研究

検討対象は旭川医大附属病院第三内科外来を受診したストレス潰瘍患者30例(男性25例, 女性5例)で、年

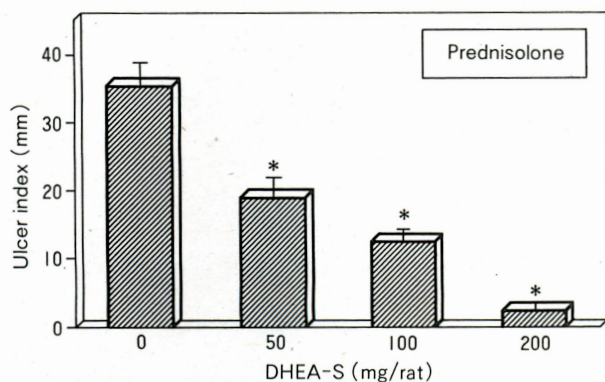


図2 プレドニゾロン潰瘍に及ぼす DHEA-S の影響 (* $p < 0.05$, compared with control)

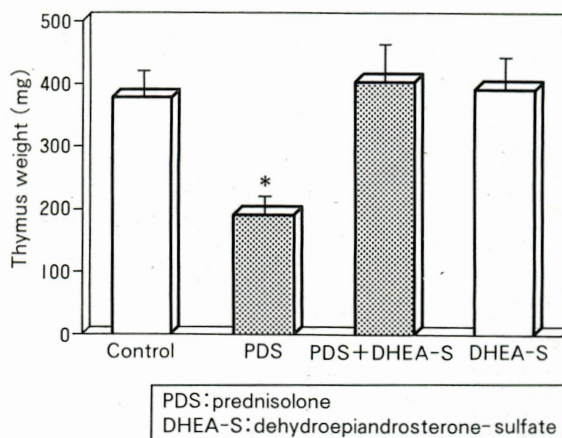


図3 プレドニゾロン惹起性胸腺萎縮に及ぼす DHEA-S の影響 (* $p < 0.05$, compared with control)

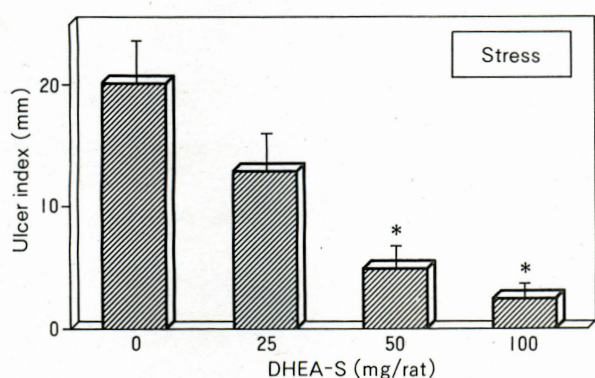


図4 ストレス潰瘍に及ぼす DHEA-S の影響 (* $p < 0.05$, compared with control)

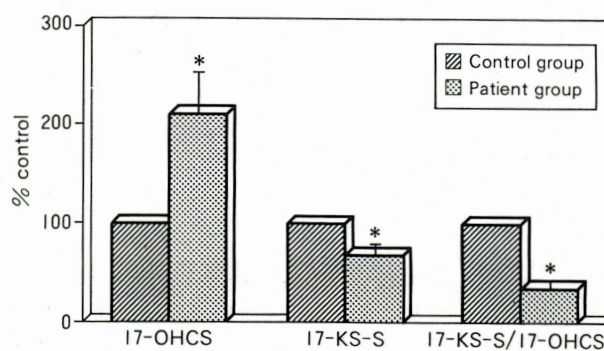


図5 ストレス潰瘍患者における尿中17-OHCS値、17-KS-S値および17-KS-S/17-OHCS比 (* $p < 0.05$, compared with control)

年齢分布は25歳より53歳(平均36.2歳)であった。初診時と治療経過中に早朝尿中の17-OHCS(cortisolの尿中代謝産物)値および17-KS-S(DHEA-Sの尿中代謝産物)値を測定した。対照値は年齢・性別を合致させた健康人多数例より求め、それぞれの検査値はこれら正常値との比率(%コントロール値)として算出した。なお、尿中 creatinine 値も同時測定し、各パラメーターの値は mg/g creatinine として算出した。また、両者の比(17-KS-S/17-OHCS)も併せて求めた。

結 果

1. 潰瘍モデルにおける DHEA-S の作用

合成 cortisol 製剤であるプレドニゾロン(40mg/kg, 1日1回)をラットに4日間連続で投与すると、胃粘膜病変の形成がみられた。しかし、DHEA-S(50-200mg/kg)の同時投与によって、プレドニゾロン惹起性胃粘膜病変が用量依存性に抑制された(図2)。一方、プレドニゾロン投与によって胸腺重量が著明に減少したが、この胸腺萎縮も DHEA-S によって予防された(図3)。

さらに、ストレス潰瘍モデルにおける DHEA-S の胃粘膜保護作用を検討したところ、DHEA-S の前投与(-30分, 25-100mg/kg 皮下注, 1回投与)は水浸拘束ストレス潰瘍の発生を有意に抑制した(図4)。

2. ストレス潰瘍患者における尿中17-KS-S値と17-OHCS値の動態

ストレス潰瘍群では、ストレス負荷程度を反映すると考えられる17-OHCS値は著明に上昇している一方で、ストレス予備能およびストレス適応能の指標としての17-KS-S値および17-KS-S/17-OHCS比は有意な低値を呈した(図5)。

考 察

DHEA-S は副腎皮質で産生・分泌されるステロイドホルモンであり、その生成量や血中濃度はいかなるステロイドホルモンより高い。その分泌は cortisol と同様に下垂体からの ACTH によって刺激される。しかし、cortisol と異なり、DHEA-S は下垂体や視床下部に対する負のフィードバック作用を有していないこ

とが特徴的である。また、DHEA-Sの分泌調節には下垂体のACTH以外に別の刺激因子(adrenal androgen stimulating factor: AASH)の存在が推定され、副腎はこの両者によって2重支配下にあると考えられている(図1)。しかし、AASHそのものは未だ単離・同定されていない。

ステロイドホルモンの副作用の一つとして知られているように、プレドニゾロンを長期間服用している患者にしばしば胃潰瘍の発生をみる。ラットにおいてもプレドニゾロンを4日間連続投与すると胃粘膜病変が形成される。本研究により、このプレドニゾロン潰瘍の発生をDHEA-Sが用量依存性に予防することが明らかになった。しかも、DHEA-Sはプレドニゾロンによって惹起される胸腺萎縮も抑えることが分かった。これらの結果は、潰瘍形成と胸腺萎縮においてDHEA-Sがプレドニゾロンと拮抗する作用を発揮することを示している。さらに、DHEA-Sがストレス潰瘍の発生を抑制することが判明したことは、DHEA-Sが抗ストレスホルモンとして作用している可能性を示唆している。

DHEA-Sの抗潰瘍作用の詳細な作用機序については現時点では不明である。ストレス潰瘍の発生には、胃酸分泌、胃運動、フリーラジカル、微小循環、中枢神経系など多くの因子が関与している⁷⁾。われわれの予備的実験ではDHEA-Sが胃酸分泌を抑制することを見出しているが(未発表データ)、抗潰瘍作用を発揮するDHEA-Sの作用部位・作用機序の詳細な検討が待たれる。

ストレス関連疾患患者では、いわゆるストレス閾値が低下していて、それがさまざまな心身の異常を引き起こす原因となっている症例の多いことが、日常の臨床の場においてしばしば実感される。本研究によって、ストレス潰瘍患者においては尿中17-OHCS値の上昇、尿中17-KS-S値および17-OHCS/17-KS-S比の低下という副腎パラメーターの変化の生じることが判明した。17-OHCSの上昇は、ストレス負荷によって惹起されたcortisolの分泌亢進によるものと考えられるが、17-KS-Sの低値はストレス閾値の低下を反映している可能性があり、非常に興味深い。すなわち、これら副腎皮質パラメーター(尿中17-OHCS値、17-KS-Sおよび17-OHCS/17-KS-S比)はストレス潰瘍の病態生理を客観的かつ定量的に表わす検査法として活用され得る可能性が強く示唆される。

生体におけるストレスの負荷程度を評価する方法と

しては、血中のACTH、cortisolおよびカテコールアミンなどの測定が従来より頻用されている。しかし、ストレスに対する予備能や適応性を定量化する方法は未だ確立していない。その意味で、尿中の17-KS-S値と17-KS-S/17-OHCS比がその一つの候補と考えられ、これらパラメーターの持つ病態生理学的意義を今後さらに詳細に解明していく必要がある。

1930年代にストレス学説を提唱したハンス・セリエは、ストレスによって生じる生体反応として、胃・十二指腸潰瘍の発生、胸腺萎縮および副腎皮質の肥大の3徴候を指摘した⁸⁾。そして、これらのストレス反応は副腎皮質ホルモンからのcortisolの分泌亢進によって説明できることから、cortisolをストレスホルモンと呼ぶようになった。cortisolは生体の生存にとって必須のホルモンであり、生体にストレスが負荷された時には生体を防御するために作用している。しかし、ストレスが持続してcortisolの分泌亢進が遷延すると生体にとって有害な反応が生じる。一方、DHEA-Sの分泌はストレス負荷によって一過性に上昇するが、その後はストレス負荷が持続していても低下してくる(未発表データ)。すなわち、ストレスが持続する状態では相対的なcortisol優位の内分泌環境が生じるわけで、これがストレス病態(例えば、消化性潰瘍や胸腺萎縮)の発現に関与していると推測される。つまり、副腎皮質ホルモンのcortisolとDHEA-Sの分泌動態バランスがストレス関連疾患の予防や発症に関わっているものと推測される。以上の結果より、セリエの提唱したストレス学説に副腎皮質ホルモンのDHEA-Sを加えることをここに提唱したい。

文 献

- 1) Yamaji, T. et al. : Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **29** : 273-278, 1969
- 2) Flood, J.F. et al. : Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. *Brain Res.* **448** : 178-181, 1988
- 3) Blauer, K.L. et al. : Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. *Endocrinology* **129** : 3174-3179, 1991
- 4) Gordon, G.B. et al. : Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand White rabbit with aortic intimal injury. *J. Clin. Invest.* **82** : 712-720, 1988
- 5) Coleman, D.L. et al. : Therapeutic effects of dehy-

- droepiandrosterone(DHEA)in diabetic mice.Diabetes 31 : 830-833, 1984
- 6) Uehera,A.et al. : Immunopathology of ulcer disease. Ann.N.Y.Acad.Sci. 697 : 260-268, 1993
- 7) Glavin,G.B.et al. : The neurobiology of stress ulcers. Brain Res.Rev. 16 : 301-343, 1991
- 8) Selye,H. : A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature 138 : 32-33, 1936