内科学の展望（第8回）

—代謝内分泌疾患を中心として—

B 2. ホルモン作用とその異常疾患

東京大学医学部第四内科

尾形 悦郎

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1980—ENDOCRINE METABOLIC DISEASES—

B 2. ABNORMAL CELL RESPONSE TO HORMONE AND DISORDERS

Etsuro OGATA, MD

The Fourth Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

ホルモンは内分泌臓器より血液中に分泌され、血流にのつてそれぞれのホルモンの標的臓器に作用し、そこでホルモン効果を発揮する。内分泌臓器が著しい損傷をうけると、ホルモンの分泌は停止し、そのホルモン効果は消失する。これが従来主として問題となっていたホルモン機能低下症の病因である。一方、ホルモン機能低下症は内分泌腺に傷害がなくとも、したがってホルモン分泌に低下がなくとも、ホルモン標的臓器に障害があり、ここでのホルモンに対する反応性に不全があれば起こってくる。前者をホルモン分泌異常症とすると後者は、ホルモン作用異常症と呼ぶことができる。ホルモン効果が欠如するという点では病態はホルモン分泌異常症でもホルモン作用異常症でも差はないが、異常のそもそもの座がそれぞれ内分泌腺あるいは標的臓器にあるということでこれら異常のおこり方に差異があり、さらにホルモン分泌のfeedback調節機構の絡みから完成された病態においても両者の間に大きな差異がある。このような差異に注目しつつホルモン作用異常症を概観する。

1. ホルモン分泌のfeedback調節

ホルモンの分泌調節系はその様式から三つのものに概括できる（図1）。第一（図1，上段左

よび下段左）は副甲状腺がその良い例で、ホルモン効果（この場合は血液カルシウム上昇）が直ちに内分泌腺からのホルモン（副甲状腺ホルモン）分泌にnegative feedback調節をかける。第二（図1，上段中央）は下垂体ACTH分泌細胞がその例で、ホルモン分泌は中枢からの刺激（この場合は視床下部から分泌され視床下部・下垂体門脈系を介してACTH分泌細胞に作用するACTH分泌刺激ホルモンすなわちCRF（corticotropin releasing factor）の作用を介する）によつて調節され、さらにホルモン効果（血液cortisolの上昇）によりnegative feedback調節をうける。negative feedback調節がかかる部位として中枢（CRF分泌細胞）と、内分泌臓器（ACTH分泌細胞）の二つの可能性がある。第三（図1，上段右）はsomatomedin分泌細胞がその例で、ホルモン分泌は中枢からの刺激（視床下部から分泌されるGH分泌刺激ホルモンGRF（growth hormone releasing factor）の作用により先ず下垂体から成長ホルモン（GH）が分泌され、ついでGHの作用により肝などからsomatomedinが分泌され、このsomatomedinの作用を介する）によつて調節される。一方ホルモン効果（骨の長軸方向への成長）は内分泌腺の機能（下垂体からのGH分泌あるいは肝から

上段は内分泌系における三つの調節様式を、下段はその具体例（左は副甲状腺ホルモン系、右は下垂体ホルモン系）を示す。下段における $\rightarrow\ominus$ はnegative feedback系を示す。

図1. 内分泌系におけるホルモン分泌調節

のsomatomedin分泌)には影響しない。したがってホルモンの分泌は中枢からの調節のみに依存する。内分泌調節系は実際は更に複雑な機能系を作っている。それを(図1, 下段)にシェーマで示す。上に述べた第三の場合はホルモン効果が内分泌腺に及ばない例で、もつとも典型的には骨の成長というホルモン効果と下垂体からのGH分泌あるいは肝からのsomatomedin分泌という関係でみられた。このことはそもそもホルモン効果が内分泌腺へfeedback調節をかけるためには、少なくともホルモン効果が血流に乗り内分泌腺に作用しなければならないということから当然予想されるところである。

流血中に乗るホルモン効果でも、必ずしもそのすべてが内分泌腺にfeedback調節をかけるとは

限らない。副甲状腺ホルモンは代謝効果として血液カルシウム上昇のほか、低リン血症、代謝性アシドーシスなどをきたすが、これらは副甲状腺ホルモンの分泌には直接影響しない。ACTHは副腎皮質に作用し、cortisolの分泌以外に、いわゆるadrenal androgensおよびaldosteroneの分泌を増加させるが、これらも下垂体からのACTH分泌にはfeedback調節をかけない。ホルモンはいくつかの標的臓器に作用し、実際は多数のホルモン効果を発揮する。ホルモン効果のあるものは流血中に乗らず、また他のものは流血中に乗っても内分泌臓器に作用しない。ホルモンの分泌調節に直接係わるのは、これら多くの代謝効果のうちで血流に乗るものの一つあるいは少数のものに過ぎない。これは内分泌細胞にこのような代謝効果に対する特別な検出系(sensing system)を備えていることによる。内分泌細胞のsensing systemの構造および機能発揮のための機構は、後に述べるホルモンの標的臓器でのsensing systemおよびその作用機構と共通するものをもつ。

2. ホルモン作用異常症の病態と内分泌調節系

ホルモンは一般に二つ以上の標的臓器に作用し、しかもそれぞれの標的臓器で複数のホルモン効果を発揮する。たとえば副甲状腺ホルモンは骨と腎に作用し、骨では骨塩溶出(bone resorption)と、骨形態調節系(bone remodeling system)の賦活をきたし、腎ではカルシウム再吸収, 1, 25(OH)₂D₃産生, リン酸排泄およびHCO₃⁻排泄をそれぞれ促進する。あるホルモンに対する反応系が生体で一様にすべて欠損すれば、病態はホルモン分泌不全症の場合と全く同じになる。ホルモン作用異常症はその異常の座が末梢臓器であり、したがって末梢臓器の間で障害の程度がしばしば異なることがある。このように反応系の障害が一様でない場合は、ホルモン作用異常症は当然ホルモン分泌異常症とは異なる病態をとる。腎炎などにより腎に障害がおこれば、副甲状腺ホルモンの腎効果はすべて消失するが、骨に対する効果はのこり、続発性副甲状腺機能亢進症の病態をとる。こ

図2. ホルモン作用異常症の病態と内分泌feedback調節系 (説明は本文にみられる)

の場合、ホルモン作用異常症の直接の結果として出現する代謝異常が内分泌臓器にfeedback調節をかけるものであるか否かということで、その後の病態が大きく変ってくる (図2)。今ホルモンが内分泌臓器にnegative feedback調節をかけるホルモン効果Aと、negative feedback調節をかけるホルモン効果Bの二つを発揮するとする (図2, 中央)。もしホルモン効果Aに関してホルモン作用異常症がおこると、ホルモン効果Aは低下し、ホルモン効果Bは正常、またホルモン分泌そのものも正常にとどまる (図2, 右)。一方ホルモン効果Bに関してホルモン作用異常症がおこると、ホルモン効果Bの低下に対しホルモンの分泌亢進がおこる。過剰に分泌されたホルモンは、ホルモン効果Bについては作用異常症に対し代償性に働き、この代償が適切であればホルモン効果Bは正常にとどまり (代償性)、適切でなければホルモン効果Bは低下 (非代償性) する。一方過剰に分泌されたホルモンはホルモン効果Aについても同様に過剰に作用する。ここではホルモン作用異常症はないので、ホルモン効果Aは過剰となる。以上からこの場合の病態はホルモン分泌亢進、血中ホルモン濃度上昇、ホルモン効果Aについてはホルモン機能亢進症、ホルモン効果Bについてはホルモン機能正常 (代償性) ないし低下 (非代償性) という病態をとる (図2, 左)。このようにホルモン作用異常症にあつては、その効果が

内分泌臓器にfeedback作用を発揮するものであるか否かによつてその後の病態は大きく異なる。図2の実例として、ホルモンは副甲状腺ホルモンを、ホルモン効果Bは血液カルシウム上昇を、ホルモン効果Aは低リン血症、代謝性アシドーシスあるいは骨形態調節系の賦活をあげることができる。

3. ホルモン作用機序とホルモン作用異常症

ホルモンは標的細胞のホルモン受容体との結合をきっかけとして、ホルモン効果を発揮する。ホルモンによつては、testosteroneあるいはthyroxineのように、細胞内でそれぞれdihydrotestosteroneあるいはtriiodothyronineへと代謝変換をうけた後、ホルモン受容体と結合する場合もある。ホルモン受容体は流血中のホルモンの特異的検出機構として、またホルモン効果発現のきっかけとなる反応要員として、さらにホルモン効果の自己調節 (autoregulation) の場としてそれぞれ重要な役割

表1. 受容体系の機能

- ホルモン分子の認識
ホルモン受容体
特異的な high affinity, low capacity 結合
- シグナルの変換
1) ホルモン (一次メッセンジャー)
※細胞内シグナル (二次メッセンジャー)
2) 増幅
3) dose-response
- 受容体機能の調節
シグナル-off の機構
(1) 受容体の変化
数, affinity, down regulation, internalization, G/F 蛋白
(2) シグナル変換機構の変化
G/F 蛋白

図左のパネルはステロイドホルモンおよび甲状腺ホルモンの、図右のパネルはペプチドホルモンおよびビタミンDの作用を示す。前者ではホルモンは細胞膜を通り、あるものは代謝変換をうけて、細胞内受容体と結合し代謝効果を発揮する。後者ではホルモンは細胞膜のホルモン受容体と結合し、代謝効果を発揮する。

図3. ホルモンの作用機序（シエーマ）

を果す(表1)。ホルモンの作用機序はホルモン受容体が主として、細胞内に存在するステロイドホルモンおよび甲状腺ホルモンのそれ(図3, 左)と、ホルモン受容体が細胞膜にあるペプチドホルモンおよびカテコラミンのそれ(図3, 右)とに大別できる。前者ではホルモン・受容体複合体が核内遺伝情報系などに直接作用し、標的細胞にホルモン効果が発揮され、後者では細胞膜で形成されるホルモン・受容体複合体から細胞内にsecond messengersと総称されるシグナルが放出され、このsecond messengersの細胞内作用を介してホルモン効果が発揮される¹⁾。ホルモン効果は、これらホルモン作用機構のどこに異常があつても正常には発揮されない。すなわちホルモン作用異常症となる。ホルモン作用異常症およびその関係疾患の発現機序をシェーマで示すと図4のごとくなる。内分泌腺から、免疫学的には正常ホルモンと区別できず、しかも生物学的作用が弱いが発揮しえないような異常なホルモン分子が分泌される場合(インスリノーマの場合のbig insulin, 特別な型の糖尿病などの例がある)がある。また

左から1.不完全(異常)ホルモンの分泌, 2.ホルモンの分泌、3.標的細胞に対する拮抗作用、4.受容体の欠損、5.受容体以後の反応過程の欠損、6.標的細胞の欠如。

図4. ホルモン作用異常症 および 関連疾患の 病因 (シエーマ)

正常なホルモンに対し自己抗体ができ、血中の総ホルモン濃度が高くなること（甲状腺ホルモンに対する自己抗体の例がある）がある。いずれの場合もfeedback機構が作動しホルモン分泌が増し、血中の“ホルモン”濃度は高くなる。ホルモン効果は正常ないし低下する。したがって見かけ上はホルモン作用異常症に類似するが、正確にはホルモン作用機構の異常によるものではないの

表2. ホルモン作用異常症

ホルモン	病 態
ADH	腎性尿崩症
gonadotropin	Savage 症候群 男性偽性半陽萎
ACTH	ACTH 不応症
TSH	TSH 不応症
GH	小体症 pygmy 型 Laron 型
PTH	偽性副甲状腺機能低下症
甲状腺ホルモン	Reifetoff 症候群 TSH 分泌亢進症
コルチゾール	Cushing 病
男性ホルモン	睾丸女性化症
インスリン	インスリン不応症

で、これらはホルモン作用異常症からは区別される。ホルモンの標的細胞が先天的に、あるいは外科手術など後天的な原因で欠損する場合、さらには炎症、放射線照射などで強く傷害された場合もホルモン作用が発揮されない。しかし一般にホルモン作用異常症は、標的細胞は欠落しておらず、また標的細胞一般の機能はよく保持されていて、ホルモンに対する代謝応答のみに欠陥がみられる場合を指す。表2にあげるような諸疾患がホルモン作用異常症として問題になつて²⁾。

4. ホルモン作用異常症と受容体異常症

ホルモン作用異常症と受容体異常症とは必ずしも同義語ではない。ホルモン作用異常症の一部では、受容体異常症が原因となつて³⁾いるが、他はホルモン作用機構において受容体以後の過程の異常が原因となつて⁴⁾いる。いずれの場合でも、ホルモン効果がそのホルモンを分泌する内分泌臓器に対しfeedback調節をかけている場合は、ホルモンの分泌増加を伴う。ホルモン分泌増加はその結果として、しばしばホルモン受容体機能に変化(多くはホルモン受容体の数の減少; down regulation)を惹起する。このような二次的变化と、受容体の一次的变化と区別する必要がある。ホルモン作用異常症を受容体レベルでの異常によるものと、受容体以後のレベルでの異常によるものとに臨床のレベルで区別できる例として偽性副

甲状腺機能低下症がある。副甲状腺ホルモンを投与し、尿中 cyclic AMP排泄の増加反応(主として受容体の反応を反映する)とリン酸排泄の増加反応(最終代謝応答を反映する)とをみるEllsworth-Howard試験により、受容体異常による偽性副甲状腺機能低下症第1型(cyclic AMPの反応もリン酸の反応も見られない)と、受容体以後の過程の異常による偽性副甲状腺機能低下症第2型(cyclic AMPの反応はあるが、リン酸の反応は見られない)とを鑑別する。ホルモン受容体の中でも生化学的機構に関し、もつとも研究が進んだものにcyclicAMPをsecond messengerとする受容体系がある⁵⁾。現在の知見をまとめるとこの受容体系は(図5)のように細胞膜の基本的構造のほかに少なくともR, G/F, およびCの三つの蛋白部分よりなる。

受容体機能は、研究的には白血球などを用いた in vitroの系で、ホルモンに対する親和性と単位(重量もしくは細胞数)当りの数などで検討されているが、臨床的にはsecond messengersの一つであるcyclic AMPの血液あるいは尿中での濃度変化で計測されている。したがってホルモンを投与しcyclic AMP生成反応がみられない場合、臨床的には受容体系に異常があると判定しているが、これは実際には図5のR蛋白からcyclic AMP生成に至るまでの過程のどこに異常があつてもおこりうる。最近生化学的および分子生物学的手法を用いてR蛋白、G/F蛋白、C蛋白のおのおのが測定できるようになり、その結果、受容体異常症によるホルモン作用異常症の代表と目されていた偽性副甲状腺機能低下症第1型のあるものに、細胞膜G/F蛋白部分の部分欠損のあることが明らかとなつた⁴⁾⁵⁾。偽性副甲状腺機能低下症第1型でもG/F蛋白に異常のない例もある。今まで単一疾患であると漠然と考えられてきた偽性副甲状腺機能低下症第1型も、このようにして分子生物学的にはいくつかの型の遺伝性異常の集合よりなるものであることが明らかとなつた。G/F蛋白はadenylate cyclaseと共役する受容体応答一般に関

細胞膜ホルモン受容体系は狭義のホルモン受容体 (R), G/F蛋白 (G/F), およびadenylate cyclaseの触媒蛋白部分 (C) よりなる。ホルモンがRと結合するとRの構造が変化し、その影響がG/Fに及びG/FからGDPが外れる。すると空いたGDP結合部位にGTPが結合する。G/FはGTPが結合するとその構造が変化し、一方ではCを活性化し、ATPからcyclic AMPの合成を増す。他方Rの構造を変えホルモンをRから解離しやすくする。G/Fに結合したGTPは加水分解を受ける。このGTPがGDPに加水分解されるとR/Fの構造はもとの不活性な状態に戻り、このことを反映してRもCも不活性の状態に戻る。

図5. cyclic AMPをsecond messengerとするホルモン受容体系の反応 (シエマ)

与する。したがってG/F蛋白の遺伝性障害は副甲状腺ホルモンに限らず、多くのホルモンに対する生体の応答の異常を惹起する可能性がある。

5. ホルモン作用異常症と一般臨床

厳密な意味でのホルモン作用異常症は、その大部分は、ホルモン作用機構に関係した蛋白部分の先天性遺伝性欠陥に起因する。しかし類似の病態は、低カリウム血症、高カルシウム血症の際のADH作用異常症のように、後天性のしかも可逆的異常としても出現する。生体において臓器細胞機能を冒す多くの疾患にあつては、それぞれの細胞がいくつかのホルモン作用の標的となつていたので、当然ここで展開されている病態の一部はホルモン作用異常症あるいはそれと類似の異常よりなつていいる可能性がある。これがホルモン効果の

低下となつて反映されれば、ホルモン分泌feedback調節を介し、そのホルモン分泌増加をきたし、その影響は本来異常でない体細胞の代謝変化を惹起する。このようにホルモン作用異常症を広い眼で考察すると、この病態が一般の疾患に見られる多くの代謝異常状態の成立にも密接に関与していることが理解できよう。ホルモン効果による内分泌臓器のnegative feedback機構も、代謝効果である因子をシグナルとした内分泌細胞の応答系よりなり、これは先にホルモンの作用機構で述べたような受容体系とはほぼ同じ構築をもっている。したがってR/F蛋白のような受容体系一般に共通の要員の異常は、ホルモンの作用のみでなく、ホルモン分泌調節系にも障害を及ぼしうる。また各種の障害で体細胞のホルモン受容体系に異常がおこるように、内分泌臓器の応答系にも異常のおこりうる。低マグネシウム血症に際して副甲状腺ホルモン分泌異常がおこるが、これなどはその一例であろう。このように、ホルモン作用異常症はただ単に特殊な一群の内分泌疾患としてのみ理解すべきでなく、そこでみられる異常は広く一般の疾患の代謝障害の病因として意義をもつものであることを強調したい。

文 献

- 1) 尾形悦郎: ホルモン作用機序. 新内科学大系 40A, 中山書店, 東京, 1976, p 102.
- 2) Verhoeven GFM and Wilson JD: The syndromes of primary hormone resistance. *Metabolism* 28: 253, 1979.
- 3) Ross EM and Gilman AG: Biochemical properties of hormone-sensitive adenylate cyclase. *Ann Rev Biochemistry* 49: 533, 1980.
- 4) Levine MA, et al: Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Comm* 94: 1319, 1980.
- 5) Farfel Z, et al: Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *New Engl J Med* 303: 237, 1980.