

2020 年度研究報告書

研究代表者

所属 内科学第一

氏名 金崎啓造

1. 研究テーマ

血中 2-メトキシエストラジオールと生活習慣病リスクの相関の解析

2. 研究者氏名

金崎 啓造

3. 研究概要

(目的) 申請者は妊娠 COMT ノックアウトマウスにおける 2-メトキシエストラジオール (ME) 欠乏に起因した細胞外基質代謝異常-血管新生異常が妊娠高血圧腎症の本態である可能性を報告した (Kanasaki et al. Nature 2008)。COMT はカテコールアミンを不活化する一方、estradiol から中間代謝産物 hydroxyestradiol を基質として 2-ME を産生する (図 1)。妊娠高血圧腎症の既往は将来のメタボリックシンドロームや CKD の危険因子と報告されている。また妊娠高血圧腎症とメタボリックシンドロームの間には、血管内皮細胞障害やインスリン抵抗性、蛋白尿、高血圧など共通する臨床的特徴がある。

ヒト COMT 遺伝子には酵素活性低下と関連する SNP が存在し、高血圧・糖尿病・CKD 含めて、多様な疾患と関連している。また COMT 酵素活性には Mg イオンが重要な役割を担っている。Mg²⁺ が COMT に結合することによりカテコール構造を有する基

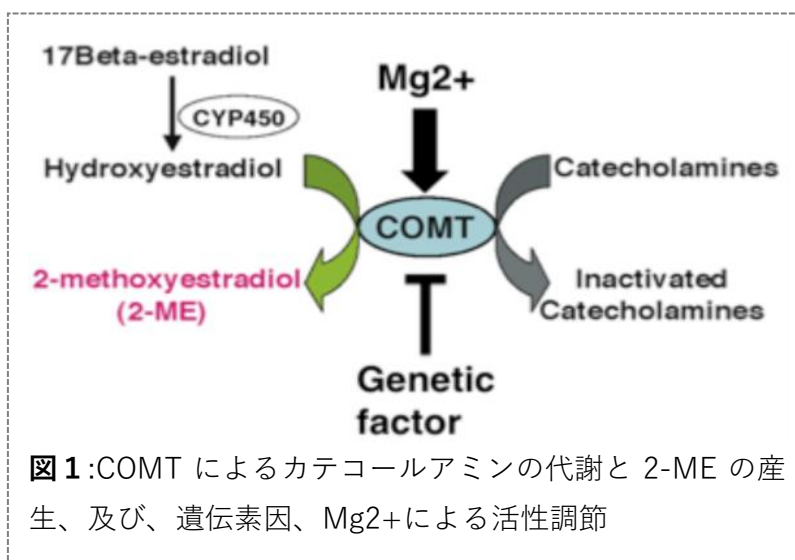


図 1: COMT によるカテコールアミンの代謝と 2-ME の産生、及び、遺伝素因、Mg²⁺による活性調節

質の水酸基における求核反応性が増加しイオン化しやすくなり、結果としてメチルドナーからのメチル基転移反応がよりスムーズに生じるためである。また、重症妊娠高血圧腎症・子癇では作用機序不明ながら経験的に硫酸 Mg が投与されてきた。メタボリックシンドローム・2 型糖尿病症例では Mg 欠乏がインスリン抵抗性・分泌不全に寄与する可能性も報告されている。CKD と Mg 欠乏の相関も知られる。しかし Mg 欠乏がもたらす健康被害における COMT 不全の演じる役割は未だ不明である。

COMT は生体内のカテコール構造を有する化学物質の代謝（解毒）を行うとともに 2-ME の様な活性代謝産物を産生するのにも必須の酵素である。予備的検討で得られた COMT 及び 2-ME 不全に起因する健康被害に関して、実臨床では COMT 遺伝素因と相互作用した Mg 欠乏により惹起される COMT 不全、結果として生じる 2-ME 欠乏に起因する可能性がある。今回の解析では、50 歳以上 75 歳未満の男性・閉経後女性を対象として生活習慣病のリスク因子と Mg 欠乏、2-ME 欠乏、さらに Mg の吸収に必須である vitamin D 欠乏の有無の相互作用に関し、病態に基づいた治療標的ターゲットを同定し治療戦略の創出につなげる。

（方法・結果）残念ながら、ヒトを対象とした予定した研究は現時点で実施できていないが、予備的検討で解析を行っていた前臨床試験結果(Mg 欠乏食が遺伝的 COMT 弱マウスで塩分感受性高血圧を発症し、2-ME 欠乏が病態に寄与する)は Hypertension 誌に報告した。

（考察）MG 欠乏と COMT 遺伝子の関連に関しては重要で論理的な研究テーマではあるが、現時点ではコロナ禍でもあり、さらに資金源・マンパワーの問題もあり、健診ベースのヒトサンプルを用いて実施する見込みはない。2-ME の測定は島根大学内の *metabolismo project* で測定できるシステムを作成することができており、今後体制を整えばヒトサンプルを用いた解析も実施していきたい。

（結語）遺伝的 COMT 弱と Mg 欠乏に関しては相互作用して健康被害の原因となりうる。

4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）発表状況
予備的検討結果を論文発表した(Hypertension. 2021 Apr 12:HYPERENSIONAHA12016377. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16377.)