

病態におけるステロイドホルモンの 産生可視化

慶應義塾大学医学部医化学教室 専任講師 杉浦 悠毅

● はじめに

副腎は小さな臓器でありながら、多様なステロイドホルモンを産生する。このために齧歯類の副腎皮質は層状構造をなし、各層が鉱質コルチコイド、糖質コルチコイド、および性ステロイドホルモンを合成する。一方で、われわれは以前から、ヒト成人の副腎皮質は層状というより“斑入り状”であり、粒状のアルドステロン産生細胞部位 (aldosterone-producing cell cluster: APCC) が主な鉱質コルチコイド、すなわちアルドステロン産生部位であると提唱してきたが、実証には至っていなかった。

近年、私たちは微量の生理活性分子をも捉えるイメージング質量分析の高感度化を進め、ステロイドホルモンの *in situ* イメージングを可能とした。本法を用いることにより、ヒト高血圧患者副腎に見出されたAPCCが、アルドステロンを過剰産生する様子を画像化することができた。さらに粒上のAPCCが、巨大なアルドステロン産生腺腫瘍 (aldosterone producing adenoma; APA) に移行し、より多量のアルドステロンを産生する疾患病理も捉えることができた。一連の研究により、軽度の高血圧患者副腎に潜むAPCCが、重度の原発性アルドステロン症の病巣であるAPAの発生母地であることを明らかにした。

▶▶ イメージング質量分析により 臓器内ステロイドホルモン産生の 可視化が可能となった

細胞間あるいは臓器間で情報を伝える分子、すなわちホルモンのなかでも、低分子性のホルモンを *in situ* でイメージングする技術はこれまでに存在しなかった。したがって、臓器内において、ホルモン分子がどのような産生/拡散/分解の空間パターンを呈するかは不明である。なかでも、低濃度で強力な生理活性を有するステロイドホルモンが、臓器内のどの細胞でつくられ、どこまで拡散、作用するのかを直接捉えた研究はない。

われわれは、代謝産物の局在可視化が可能なイメージング質量分析の高感度化を進め、神経伝達物質やステロイドホルモンを含む生理活性低分子のイメージングを実現した。この実現の技術的なキーポイントは、“on tissue derivatization法”により、ステロイドホルモンの検出感度を向上させることであった。イメージング質量分析では、免疫組織化学染色と同様に組織を薄切する(図1-A)。“On tissue derivatization法”では、標的ステロイド分子に選択的に反応する誘導体化試薬を組織切片に噴霧し、“on tissue”で誘導体化反応を進行させる。この工程により、極性の乏しいステロイドホルモンに荷電官能基を導入し、イオン化効率すなわち検出感度を飛