

11-ケトテストステロンを含む新規アンドロゲン 11-oxygenated C19 steroids (11-酸素化アンドロゲン) 合成系と病態への関与

旭川医科大学・生化学講座 准教授 矢澤 隆志

はじめに

ステロイドホルモンの一種であるアンドロゲンは、男性ホルモンとしての男性生殖に対する役割のみならず、女性生殖を含む多様な機能を生体内で果たしている。これらのアンドロゲン作用の大部分は、核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子であるアンドロゲン受容体 (AR) を介して行われている。テストステロンは、生物種を越えて、もっとも重要なアンドロゲンであり、生殖腺や副腎で合成された後、様々な酵素により代謝されて活性が調節されている。このようなテストステロン由来のアンドロゲンの一種である 11-ケトテストステロン (11-KT) は、これまで魚類特異的なアンドロゲンであると考えられていたが、近年、ヒトにおける存在と機能が明らかになりつつある。本稿では、11-ケトテストステロンを筆頭に新たなアンドロゲンとして注目を集めている 11-酸素化アンドロゲンの合成から、その性質や機能について概説する。

11-KT 合成経路とその機能

11-oxygenated C19 steroids (11-酸素化アンドロゲン) の前駆体であるクラシカルなアンドロゲンのアンドロステンジオンやテストステロンは、生殖腺 (精巣のライディッヒ細胞と卵巣の莢膜細胞) と副腎皮質 (束状層と網状層) において様々なシトクロム P450 水酸化酵素と水酸化ステロイド脱水素酵素に

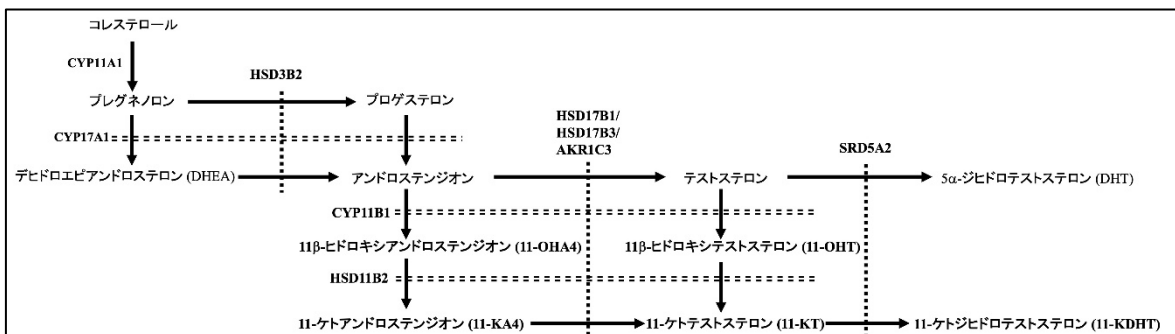


図1 11-酸素化アンドロゲンの合成経路. 11-酸素化アンドロゲンは太字で示す。

よりコレステロールから合成される (図1) ¹⁾。これらのアンドロゲンは、精巣や卵巣、副腎内は勿論のこと、分泌後も標的組織で、多様な酵素により活性化・不活性化される。前立腺を含むアンドロゲン標的組織において、テストステロンが 5 α -還元酵素 (SRD5A2) により、アンドロゲン受容体活性化能が高い 5 α -ジヒドロテストステロン (DHT) に変換されて男性の性分化に重要な役割を果たす現象は、その典型であろう。DHT は、ヒトを含む哺乳動物のみならず、鳥類や両生類等でも重要であるのに対して、魚類では、アンドロステンジオンやテストステロンは、11 β -水酸化酵素 (CYP11B) と 11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD11B2) により、11-KT に変換されることで性分化や精子形成に重要な役割を果たす。従来、11-KT は、魚類以外の動物種で検出することが難しかったことから、魚類特異的なアンドロゲンであると考えられてきた。しかし、筆者のグループはヒトやマウスのステロイド産生細胞が 11-KT 産生能を有することを明らかにし、哺乳類においても 11-KT が存在する可能性を見出した ^{2),3)}。実際、ヒト血中には、かなり高濃度 (約 1 nM) の 11-KT が存在しており、特に女性ではテストステロンよりも多く、もっとも濃度の高い活性型のアンドロゲンであることが分かった (図2)。さらに、思春期前の女兒では、11-KT は、テストステロンよりもはるかに高い濃度で存在する (3~4 倍) ことも報告されている ⁴⁾。11-KT を含む 11-酸素化アンドロゲン合成は、アンドロステンジオンやテストステロンが、11 β -水酸化酵素 (CYP11B1) によって、それぞれの 11-水酸化物となることで始まる。ヒトにおける 11-酸素化アンドロゲンの起源は副腎であるが、これは 11 β -水酸化酵素 (CYP11B1) の発現量が、副腎で非常に高いことによる。クラシカルなアンドロゲンとは異なり、11-酸素化アンドロゲンの血中濃度には男女差がないことや閉経後の女性でも血中濃度に大きな変化が見られないことは、これを支持する事実であろう ⁵⁾。ただし、副腎では HSD11B2 の発現量が低いことから、血中の 11-KT の多くは、前駆物質が分泌された後に他の組織で変換されていると考えられている。

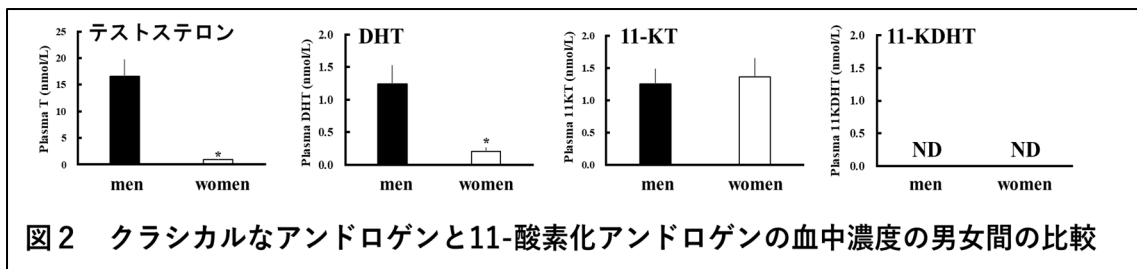


図2 クラシカルなアンドロゲンと11-酸素化アンドロゲンの血中濃度の男女間の比較

このヒトにおける結果を受けて、多くの動物種で 11-KT の存在が再検討されたが、血中に機能的な濃度で存在するのは、魚類以外では、ヒトを含む霊長

類、ブタとモルモットのみで、両生類から鳥類、そして、ほとんどの哺乳類では従来の報告通り非常に低かった^{6,7)}。11-KTは、テストステロンと同程度のヒトや魚のアンドロゲン受容体活性化能を有する。テストステロンは、それ自身がアンドロゲンとして機能するのみならず、アロマターゼの基質として、エストラジオール（エストロゲン）の前駆体となり得る。一方、11-KTはアロマターゼの基質にはなるものの、エストロゲン物質（11-ケトエストラジオール）への変換効率は、非常に悪く生体内では検出できない⁸⁾。また、11-ケトエストラジオール自体も、エストロゲン活性（エストロゲン受容体活性化能）は、エストラジオールに比べるとかなり弱い。これらの事実は、高濃度で存在する女性において、11-KTがエストロゲンに変換されない安定的なアンドロゲンとして働く可能性が強く示唆するものである。実際、以下で述べるように、11-KTと女性の病態を関連づける研究が多数報告されている。

11-KT が関連する病態

ヒトにおける11-KTの存在が分かって以降、多くの病態で11-KTを含む11-酸素化アンドロゲンの血中濃度が変化することが報告されている。ここでは、その中から、特に研究が進んでいる（1）先天性副腎過形成、（2）多嚢胞卵巣症候群、（3）早発アドレナーキ、（4）去勢抵抗性前立腺癌と11-KTの関連について述べる。

Keywords; アンドロゲン、11-ケトテストステロン、11-酸素化アンドロゲン

1. 先天性副腎過形成（21-水酸化酵素欠損症）

先天性副腎過形成の患者は、副腎におけるステロイド産生に関わる遺伝子の欠損によりコルチゾール産生が低下することで、下垂体からのACTHが過剰に分泌されるため副腎の過形成を来す。原因になるステロイド産生系遺伝子は6種類（StAR、CYP11A1、HSD3B2、CYP21A2、CYP17A1、CYP11B1）あるものの、90%以上は、CYP21A2遺伝子変異（21-水酸化酵素欠損症）である。21-水酸化酵素欠損症の患者では、コルチゾールやアルドステロンの合成が低下するのに伴い17-OHPが蓄積し、これがアンドロゲン合成に用いられる。これによって、患者は副腎アンドロゲンが過剰となり、女兒では外性器の男性化徴候、男児では成長速度の上昇並びに思春期の早発徴候を示す場合があ

る。この副腎アンドロゲンの過剰で、女性ではテストステロンやアンドロステンジオンといったクラシカルなアンドロゲンの血中濃度が上昇するが、11-KTを含む11-酸素化アンドロゲンは男女共に上昇することが分かっている⁹⁾。一方、男性では副腎アンドロゲン過剰が、下垂体のゴナドトロピン分泌を抑制し、精巣のテストステロン産生が低下することが多い。また、21-水酸化酵素欠損症の男性では、発生途中から異所性に残存している副腎皮質組織に過剰なACTH刺激が入ることにより精巣中で副腎遺残腫瘍を生じる¹⁰⁾。これにより11-酸素化アンドロゲンの血中濃度は、さらに上昇することから、疾患のバイオマーカーとしての有用性が示唆されている。なお、副腎遺残腫瘍が産生するアンドロゲンのプロファイルは、正常な副腎皮質とは違っており、特に11-OHTの産生量が多いことが報告されている。

2. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は、卵胞の発達が途中で止まり卵巣内に小さな嚢胞 (卵胞) が蓄積することで、月経不順と排卵障害になる妊娠可能な年代の5~10%が発症する不妊のもっとも一般的な原因となっている。また、患者はインスリン抵抗性や肥満といった代謝異常を伴うことが多い。PCOS患者では、アンドロゲンの血中濃度が上昇しており、多毛等の男性化徴候と共に、既述の不妊や代謝の異常を引き起こす原因になっていると考えられている。この過剰なアンドロゲンは、卵巣と副腎の両方が由来となる可能性があり、卵巣が原因となる場合はクラシカルなアンドロゲンが、副腎が原因となる場合は11-酸素化アンドロゲンが上昇すると考えられる。実際、吉田・深見ら¹¹⁾が日本人のPCOS患者を血中アンドロゲンプロファイルにより区分したところ、(1)クラシカルなアンドロゲンのみ上昇するグループ、(2)11-酸素化アンドロゲンのみが上昇するグループ、(3)両方のアンドロゲンが上昇するグループの3グループに区分された。このようなPCOS患者による血中アンドロゲンプロファイルの違いは、イタリア人を対象とした解析でも報告されている¹²⁾。よって、11-酸素化アンドロゲンの過剰は、PCOSの発症の重要な原因になると考えられるが、代謝異常と11-酸素化アンドロゲンの関係性は、報告によってあるというものとないというものがあり、さらなる研究が必要である。

3. 早発アドレナーキ

アドレナーキは、生殖腺の発達による思春期の到来に先んじて副腎網状層の発達により、副腎アンドロゲンの産生が始まる時期を指し、これにより陰毛および腋毛が出現する。また、この副腎アンドロゲンの上昇は、皮脂や汗腺の発達にも影響を及ぼし、成人の体臭を発生の原因にもなる。アドレナーキは、健常児では8歳から9歳ぐらいにかけて到来するが、女兒では8歳未満、男児では9歳未満で、副腎アンドロゲンの産生が亢進し、これらの兆候が見られる小児は早発アドレナーキと診断される。早発アドレナーキの女兒においては、テストステロンを含むクラシカルなアンドロゲンに加えて、11-KTを含む11-酸素化アンドロゲンの血中濃度が上昇することが分かっている⁴⁾。注目すべき点は、早発アドレナーキの女兒では、同年齢のアドレナーキ前の女兒同様に11-KTの血中濃度がテストステロンよりも高いだけではなく、テストステロンに対する濃度比が上昇している点である。これは、11-KTが早発アドレナーキの兆候を引き起こす主な原因となっていることを強く示唆するものである。従来、アドレナーキは、早期の性成熟の一種で良性疾患であると考えられていたが、近年は、副腎ステロイドの分泌異常により、成人期の肥満やインスリン抵抗性、心血管系の疾患といった生活習慣病やPCOSのような生殖系の疾患の発症リスクとの関連が示唆されている。これは、上述のように11-KTを含む11-酸素化アンドロゲンが、これらの疾患の発症に関わることを明らかにした結果を支持するものであろう。

4. 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)

前立腺は、アンドロゲンに依存して発達し、機能が維持されている組織である。一方で、アンドロゲンシグナルは、前立腺肥大症や前立腺癌の発生や進行の原因にもなる。そこで、前立腺癌の患者には、精巣を摘出する外科的去勢に加えて、GnRHアゴニストやアンタゴニスト、エストロゲン剤を用いて下垂体からのゴナドトロピンの分泌を阻害することにより精巣におけるアンドロゲン産生を低下させることで、癌細胞の増殖を抑制するホルモン療法（薬物的去勢）が行われる。しかしながら、これらの治療は、徐々に効果が薄れていき体内にテストステロンがほとんどない状態にも関わらず癌細胞は増殖能を獲得する去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となる。副腎におけるテストステロン産生は、精巣の20分の1程度であることからCRPCの発症には、あまり寄与しないと考えられてきた。一方で、CRPCの患者の血中には、11-KTがテストステ

ロンよりも、数倍高い濃度で存在しており、病態発症の原因になることが示唆されている¹³⁾。さらに前立腺癌組織では、弱いアンドロゲン活性しか持たない11-酸素化アンドロゲンを活性型の11-KTや11-KDHT¹⁴⁾に変換するAKR1C3やHSD11B2、SRD5A2といった酵素群が多く発現しており、このような前駆物質を含めた11-酸素化アンドロゲン全体が、前立腺癌の発症やホルモン療法の有効性、CRPCの進行に関連すると考えられる。実際、クラシカルなアンドロゲンに加えて、11-酸素化アンドロゲンを含む全ての副腎アンドロゲンの合成を阻害するCYP17A1阻害剤であるアビラテロンの投与が、CRPCの治療に有効であるという報告は、この仮説を支持する結果である¹⁵⁾。

おわりに

以上のように、この10年余りで、ヒトにおける11-KTを含む11-酸素化アンドロゲンの存在が明らかになると共に、多様な病態への関連が示唆されてきた。ヒトにおけるARが関与する生理的・病理的な現象を説明するにあたり、これらのアンドロゲンの存在を考慮することが不可欠であることは間違いない。今後、さらなる研究の進行により11-KTの生理的な機能や未知のアンドロゲン関連の病態への関与の解明と、その治療法の開発にも繋がることが期待される。

参考文献

- 1) Yazawa T, Imamichi Y, Sato T, Ida T, Umezawa A, Kitano T: Diversity of Androgens; Comparison of Their Significance and Characteristics in Vertebrate Species. *Zoolog Sci*, 41, 77-86. 2024.
- 2) Imamichi Y, Yuhki KI, Orisaka M, Kitano T, Mukai K, Ushikubi F, Taniguchi T, Umezawa A, Miyamoto K, Yazawa T: 11-Ketotestosterone Is a Major Androgen Produced in Human Gonads. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 3582-3591, 2016.
- 3) Yazawa T, Uesaka M, Inaoka Y, Mizutani T, Sekiguchi T, Kajitani T, Kitano T, Umezawa A, Miyamoto K: Cyp11b1 is induced in the murine gonad by luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin and involved in the production of 11-ketotestosterone, a major fish androgen: conservation and evolution of the androgen metabolic pathway. *Endocrinology*, 149, 1786-92, 2008.
- 4) Rege J, Turcu AF, Kasa-Vubu JZ, Lerario AM, Auchus GC, Auchus RJ, Smith JM, White PC, Rainey WE: 11-Ketotestosterone Is the Dominant Circulating Bioactive Androgen During Normal and Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*, 103, 4589-4598, 2018.
- 5) Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE: 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 16, 284-296, 2020.
- 6) Rege J, Garber S, Conley AJ, Elsey RM, Turcu AF, Auchus RJ, Rainey WE: Circulating 11-oxygenated androgens across species. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 190, 242-249, 2019.
- 7) Yazawa T, Sato T, Nemoto T, Nagata S, Imamichi Y, Kitano T, Sekiguchi T, Uwada J, Islam MS, Mikami D, Nakajima I, Takahashi S, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Ida T: 11-Ketotestosterone is a major androgen produced in porcine adrenal glands and testes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 210, 105847, 2021.
- 8) Barnard L, Schiffer L, Louw du-Toit R, Tamblyn JA, Chen S, Africander D, Arlt W, Foster PA, Storbeck KH: 11-Oxygenated Estrogens Are a Novel Class of Human Estrogens but Do not Contribute to the Circulating Estrogen Pool. *Endocrinology*, 162, bqaa231, 2021.
- 9) Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, Upadhyay SK, Giordano TJ, Shields JJ, Merke

- DP, Rainey WE, Auchus RJ: Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*, 174, 601-9, 2016.
- 10) Turcu AF, Mallappa A, Elman MS, Avila NA, Marko J, Rao H, Tsodikov A, Auchus RJ, Merke DP: 11-Oxygenated Androgens Are Biomarkers of Adrenal Volume and Testicular Adrenal Rest Tumors in 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 102, 2701-2710, 2017.
- 11) Yoshida T, Matsuzaki T, Miyado M, Saito K, Iwasa T, Matsubara Y, Ogata T, Irahara M, Fukami M: 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*, 65, 979-990, 2018.
- 12) Tosi F, Villani M, Garofalo S, Faccin G, Bonora E, Fiers T, Kaufman JM, Moghetti P: Clinical Value of Serum Levels of 11-Oxygenated Metabolites of Testosterone in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 107, e2047-e2055, 2022.
- 13) Snaterse G, van Dessel LF, van Riet J, Taylor AE, van der Vlugt-Daane M, Hamberg P, de Wit R, Visser JA, Arlt W, Lolkema MP, Hofland J: 11-Ketotestosterone is the predominant active androgen in prostate cancer patients after castration. *JCI Insight*, 6, e148507, 2021.
- 14) Yazawa T, Inaba H, Imamichi Y, Sekiguchi T, Uwada J, Islam MS, Orisaka M, Mikami D, Ida T, Sato T, Miyashiro Y, Takahashi S, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Kitano T: Profiles of 5 α -Reduced Androgens in Humans and Eels: 5 α -Dihydrotestosterone and 11-Ketodihydrotestosterone Are Active Androgens Produced in Eel Gonads. *Front Endocrinol*, 12, 657360, 2021.
- 15) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 368, 138–148, 2013.