

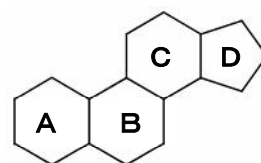
ステロイド骨格の体内成分



本ニュース 421 号の中で胆汁酸について触れましたが、胆汁酸を含めて体の中にはステロイド骨格を持った成分がやたらとあります。今回はその構造式などを見ながらの復習になります。

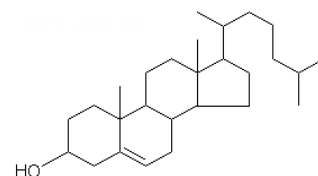
1) ステロイド骨格とは

炭素からなる3つの六角形構造と1つの五角形構造がつながった4つの環状構造のものを言います(右図)。環を区別するためにA環、B環、C環、D環と区別され、この基本構造に二重結合が入ったり、種々の側鎖がつくことで様々な生理活性を示します。炭素と水素から形成されるため、このままでは非常に脂溶性の高い物質になります。ここからは代表的なステロイド骨格誘導体の話になります。



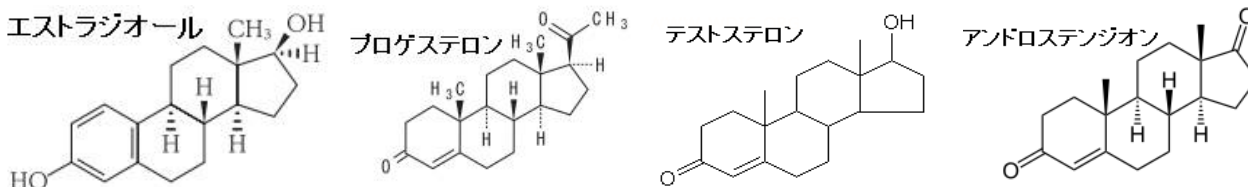
2) コレステロール(以下の構造式は参考資料により表現が異なっていますのでご注意ください)

コレステロールは体内で合成されるステロイド成分の出発点といえる物質になります。本ニュース 189 号でも紹介しましたが、コレステロールはブドウ糖や脂肪酸が代謝される際の中間物質である複数のアセチルCoAから合成されます。さらに細胞の脂質二重膜に混じり込んで細胞の形状維持にも役立っています。通常ステロイドホルモンは細胞質内の専用の受容体と結合してから核内に入りDNAの特定の部位に結合してmRNAへの転写制御(通常は促進、時に抑制)を行います。コレステロール自体にはそこまでの作用は無いようです。



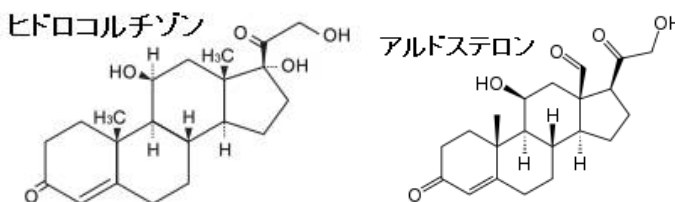
3) 性ホルモン

性ホルモンには女性ホルモン(エストラジオール、プロゲステロン)、男性ホルモン(テストステロン)、副腎アンドロゲン(アンドロステンジオン)などがあります(下図)。これらは生殖系組織のみならず、他の組織の細胞質内受容体に結合し様々な作用を示します(血液凝固、骨形成、蛋白同化、脂質制御等)。これらの中でアンドロステンジオンだけが副腎皮質由来の男性ホルモンですが、末梢組織のアロマターゼでエストラジオールに変換されて、閉経後の女性の主な女性ホルモンの供給源になります。わずかな側鎖の違いなどで生理活性が全く違うものになるのには、今さらながらですが驚きです。

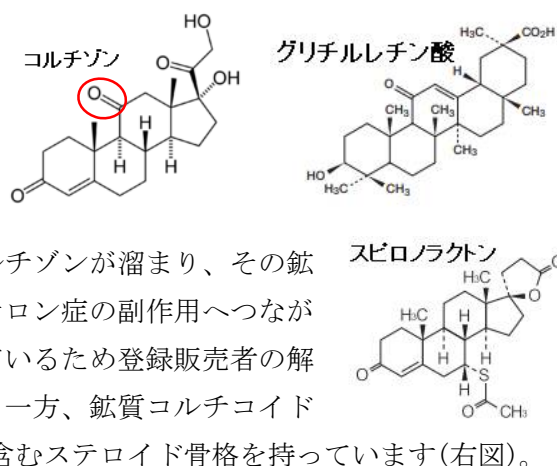


4) 糖質コルチコイドと鉱質コルチコイド(関連ニュース403号)

いずれも副腎皮質由来のステロイドホルモンになります。糖質コルチコイドとしてヒドロコルチゾン(コルチゾール)、鉱質コルチコイドとしてアルドステロンの構造を右に示します。ヒドロコルチゾンは鉱質コルチコ

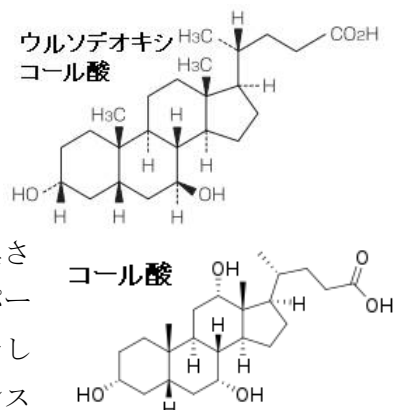


イドの性質も持っており、通常は水酸化ステロイド脱水素酵素(11 β -HSD)によってコルチゾン(右図)に変換されます。コルチゾンになると糖質コルチコイド作用だけになります。この11 β -HSDの活性を阻害するのが甘草に含まれるグリチルリチンの代謝物グリチルレチン酸(右図)です。甘草を含む漢方薬の投与でヒドロコルチゾンが溜まり、その鉱質コルチコイド作用が相対的に高まるため偽アルドステロン症の副作用へつながります。またグリチルレチン酸はステロイド骨格に似ているため登録販売者の解説書では弱い抗炎症効果が期待できるとされています。一方、鉱質コルチコイドの拮抗薬にスピロラクトンがありますがイオウ(S)を含むステロイド骨格を持っています(右図)。



5) 胆汁酸

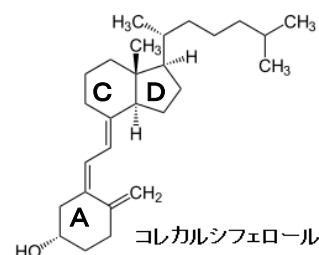
胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成されるステロイドになります。疎水性が強く細胞障害性の強い胆汁酸が4種類、疎水性が弱く細胞障害性がほとんどない胆汁酸(ウルソデオキシコール酸)が1種類と合計5種類が知られています。最も存在量が多いのがコール酸の49%で、ウルソデオキシコール酸は1%程度です。ウルソデオキシコール酸は肝障害時などで細胞障害性の強い他の胆汁酸と置換させるための治療薬としても利用されます。本来は脂肪の分解酵素リパーゼの補佐的役割(油滴の微細化)をし、小腸内で再吸収され腸肝循環をします。421号で紹介したエロビキシバット(ゲーフィズ錠)は胆汁酸トランスポーターを阻害して胆汁酸の再吸収を抑制し、腸管内にたまった胆汁酸が大腸上皮細胞上にあるTGF β 5受容体を刺激することを契機にして便秘改善に作用しました。



ステロイド骨格をもつ成分は通常は細胞質内受容体と結合して核内のDNA転写を調節するのですが、胆汁酸は細胞膜上の受容体に結合して作用するという点で他のステロイドの作用とは異なっています。DNAの転写を介する反応はステロイドによって異なるものの、十分な効果が出るまでに数時間~数日間かかるとされています。ところが細胞膜受容体を介する反応は数秒から数分で効果が出始めると言われています。したがってエロビキシバットの効果は比較的早くできそうです。他のステロイド成分でも早めに出る反応は細胞膜上の特定の受容体を介した機序によるとの報告もあります。

6) ビタミンD₃ (ステロイド骨格ではないが)

生合成の出発点がコレステロールのため、ついでに載せておきます。皮膚でコレステロールから7-デヒドロコレステロールになり、さらに日光(紫外線照射)によりB環が開裂してビタミンD₃(コレカルシフェロール)になります(右図上)。さらに肝臓で25位が水酸化され、腎臓で1 α 位が水酸化されて完全活性型ビタミンD₃(右図下)になり骨代謝系に十分な作用を発揮します。この作用機序は従来のステロイドと同様に細胞質内受容体と結合し核内へ移動してDNAの転写活性を促すタイプになります。



以上、体内で合成されるステロイド中心に話を進めましたが、治療薬にも様々なステロイド骨格をもつ薬があります。たとえば強心配糖体で知られるジゴキシンもジギトキソースと呼ばれるオリゴ糖が結合したステロイド骨格を形成しています(本ニュース10号)。(終わり)

