

特集

日常的な健康問題におけるCRF-ACTH-コルチゾール系の重要性

肥満感受性と脂肪組織の
コルチゾール活性化*

益崎 裕章**
平良 伸一郎**
島袋 充生**

Key Words: obesity, cortisol, adipose tissue, 11β-HSD1, enzyme

投与すると一連の代謝異常が改善することなどはグルココルチコイドの作用過剰が肥満症の病態形成に深くかかわっており、したがって、組織特異的なグルココルチコイドの作用過剰が肥満症の治療標的となる可能性を強く示している²⁾。

はじめに：肥満感受性と
視床下部・下垂体・副腎軸の活性化

肥満症患者、メタボリックシンドロームの罹患患者では視床下部・下垂体・副腎軸(HPA軸)活性の亢進が観察され、明らかなグルココルチコイド血中濃度の上昇はみられない場合でも“機能的な”高コルチゾール血症が生じていると考えられている¹⁾。肥満者におけるHPA軸活性亢進のメカニズムとして、慢性のストレス過剰状態、胎生期低栄養(低出生体重)の関与も注目されている¹⁾。従来、高血圧症患者や耐糖能異常を伴う患者における高コルチゾール血症の存在が指摘されており、胎生期プログラミングとの関連が示唆されてきた²⁾。

一方、脂肪組織や心血管系など、組織特異的なグルココルチコイド作用の過剰が肥満症やインスリン抵抗性の病態に関与することが明らかとなっている。①クッシング症候群の病態がメタボリックシンドロームに類似すること、②体幹部肥満や内臓脂肪肥満をはじめ、クッシング症候群の一連の表現型が手術による副腎腺腫の摘出により可逆的に消失すること、また、③クッシング症候群の患者にグルココルチコイド受容体(GR)拮抗剤を

肥満感受性と脂肪組織の
コルチゾール活性化

血中コルチゾール濃度自体は主にHPA軸によって制御されるが、個々の細胞におけるコルチゾール作用強度は細胞内グルココルチコイド活性化酵素、11β-HSD1と不活性化酵素、11β-HSD2の活性バランスによって精妙にコントロールされている³⁾。大半の細胞では11β-HSD1と11β-HSD2が共存するが、特に11β-HSD1は肝臓や脂肪組織、中枢神経系、骨格筋に高発現し、11β-HSD2は水・電解質代謝に関与する腎尿細管上皮、大腸、汗腺、胎盤に高発現する³⁾。11β-HSD1, 11β-HSD2はGRの前の関所(pre-receptor gateway)として機能し、個々の細胞においてストレス反応や生体応答の一環としてグルココルチコイド作用強度をファイン・チューニングしている(図1)。

11β-HSD2の遺伝的欠損、あるいは薬剤による後天的な11β-HSD2抑制の結果、不活性化されなかったグルココルチコイドが腎集合管におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)を占拠し、ミ

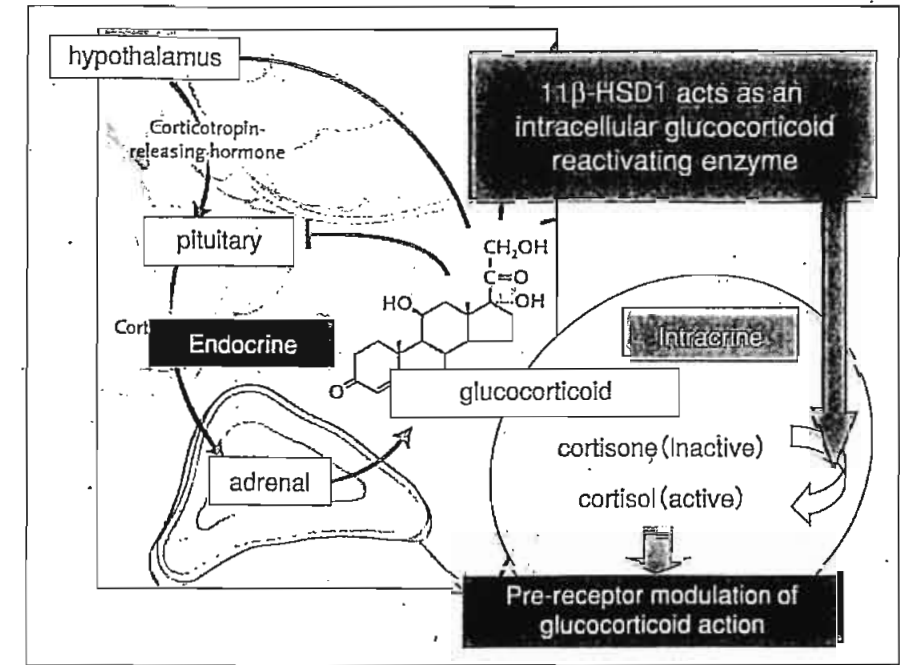


図1 細胞内グルココルチコイド活性化機構

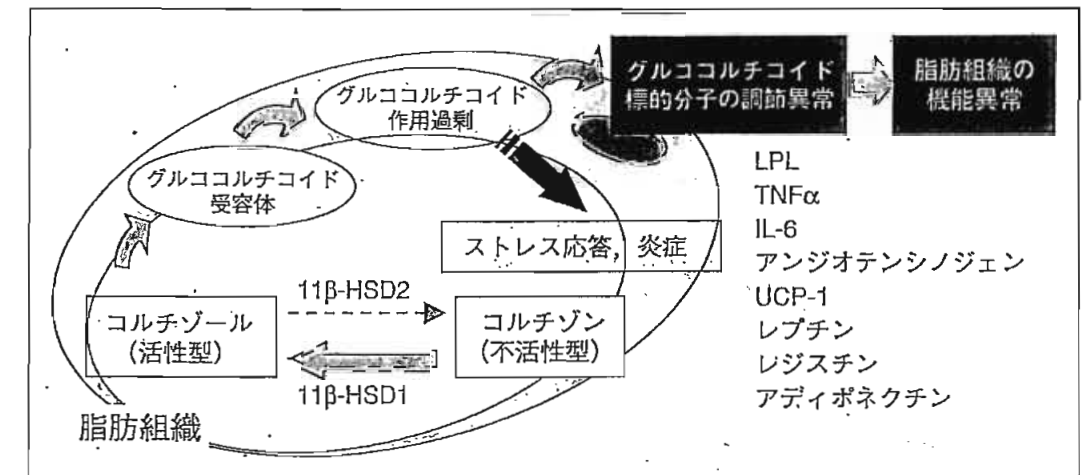


図2 脂肪組織機能異常における11β-HSD1の意義

ネラロコルチコイド過剰症に類似の症候(高血圧、低カリウム血症)をひき起こす。この病態はsyndrome of apparent mineralocorticoid excess (AME)として知られている³⁾。

AMEのみならずGRとMRのシグナル・クロストークが肥満症の病態に関与する可能性が注目されている。グルココルチコイド血中濃度はミネラルコルチコイド血中濃度の100~1,000倍に達し、グルココルチコイドはMRに対して、ミネラルコルチコイドの10倍もの高親和性を示す。興味深いことに、脂肪細胞や血管構成細胞のような非上皮細胞では元来、11β-HSD2活性が非常に低く、MR

はグルココルチコイドによって占有されている⁴⁾。したがって、11β-HSD2がほとんど発現しない脂肪細胞や血管構成細胞においては、過栄養、炎症、ストレスなどによって11β-HSD1が活性化されるとブレーキを持たない自動車のように、グルココルチコイド作用は増強の一途をたどる(図2)。

進化の過程でGRやMRはアルドステロンが出現するはるか以前から存在しており、MRの元来のリガンドはグルココルチコイドであることを考えると⁴⁾、グルココルチコイドによるMR活性化が肥満症病態に関与する可能性も十分に考慮すべきである。実際、脂肪細胞にはMRが豊富に

* Susceptibility to obesity and cortisol activation in adipose tissue.

** Hiroaki MASUZAKI, M.D., Ph.D., Shin-ichiro TAIRA, M.D. & Michio SHIMABUKURO, M.D., Ph.D.: 琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)[〒903-0215 西原町字上原207]; Second Department of Internal Medicine (Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology and Rheumatology), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara 903-0215, JAPAN

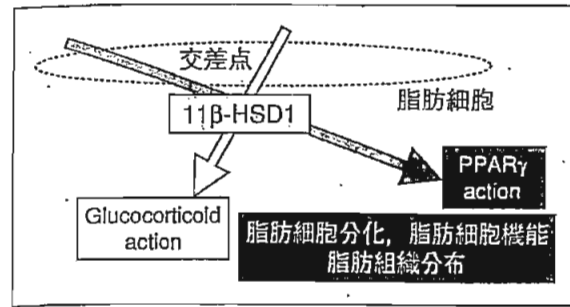


図3 11β-HSD1の酵素活性や発現は肥満の脂肪組織で上昇

発現しており、MRシグナルがGRシグナルとは独立して脂肪細胞分化の調節に重要な役割を果たしている⁵⁾。

肥満の脂肪組織では11β-HSD1の発現や酵素活性が明らかに上昇しており、種々のアディポカインの分泌制御異常や酸化ストレス、炎症など、肥満における脂肪組織機能異常の病態に関与している³⁾。肥満の脂肪組織で11β-HSD1が上昇するメカニズムの全体像にはいまだ不明点が多いが、遺伝子多型の検討や一卵性双生児肥満の検討⁶⁾から、遺伝的基盤よりはむしろ環境因子によって規定されている部分が多いことが示唆されている。以前より、11β-HSD1非選択阻害剤であるcarbenoxoloneのヒトへの投与がインスリン抵抗性を改善し、認知機能を向上させることが報告されてきた³⁾。近年、低分子化合物による11β-HSD1選択的阻害剤創薬の試みが進められており⁷⁾、新規カテゴリーの肥満症治療(進行予防)薬としての可能性が期待されている。

脂肪組織における コルチゾール作用過剰と肥満症

脂肪組織の機能異常は肥満症の中核病態の一つであり、内臓脂肪組織の過剰蓄積に起因する代謝異常は蓄積した内臓脂肪量そのものよりむしろ脂肪組織機能異常の程度が重要である⁸⁾。元来、内臓脂肪組織内の脂肪細胞サイズは皮下脂肪組織に比べて小さく、脂肪組織容積あたりの細胞数も少ないが過栄養やストレス状態では内臓脂肪の脂肪細胞のほうが早期に肥大しやすく機能異常を起こしやすい⁹⁾。11β-HSD1はこのような内臓脂肪組織、皮下脂肪組織の特性の違いを読み解くヒントとなる分子であり、脂肪細胞

の分化や機能に決定的な役割を果たすグルココルチコイドと脂肪細胞機能調節の鍵分子、PPAR γ の交差点に位置する因子として重要である(図3)。

脂肪組織で11β-HSD1を過剰発現するトランスジェニックマウスは内臓脂肪組織の蓄積にインスリン抵抗性、高脂血症、高血圧、脂肪肝を伴う¹⁰⁾¹¹⁾。一方、11β-HSD1ノックアウトマウスはストレスや高脂肪食に対する肝糖新生酵素(PEPCKやG6Pase)の誘導を免れ、糖尿病発症に明らかな抵抗性を示す¹²⁾¹³⁾。高脂肪食負荷やob/obマウスとの交配実験でも内臓脂肪組織の蓄積が選択的に抑制され、糖尿病・肥満症の発症、進展悪化に明らかな抵抗性を示す。さらに、脂肪組織特異的11β-HSD2トランスジェニックマウス(擬似的脂肪組織特異的11β-HSD1ノックアウトマウス)も高脂肪食による糖・脂質代謝の悪化を完全に免れ、糖尿病にならないマウスである¹⁴⁾。以上の一連の解析から、特に脂肪組織で過剰に活性化された11β-HSD1を適度に抑制することが肥満症治療や進展予防に有効である可能性が示唆される。

ストレス肥満と脂肪組織の コルチゾール作用過剰

ヒトにおいて脂肪組織における11β-HSD1発現レベルはウエスト周囲長、臍高レベル内臓脂肪面積、種々の糖・脂質代謝パラメーターやインスリン抵抗性指標と正の相関を示す。11β-HSD1のフル活性化には補因子であるNADPHの供給が重要であり、NADPHを供給する酵素群としてhexose 6-phosphate dehydrogenase (H6PD)やペントース・リン酸経路(PPP)構成酵素群のglucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase (6pGD), malic enzymeなどが知られている。実際、H6PDノックアウトマウスでは11β-HSD1酵素活性が明らかに減弱しており、体脂肪量が有意に減少する¹⁵⁾。過栄養(高血糖)で活性化されるPPPから供給されたNADPHは肥満脂肪組織における11β-HSD1活性化因子の一つと考えられている¹⁶⁾。

慢性的な過剰ストレスが減量困難性を招来することは臨床的にもしばしば観察されるがその分子機構にはいまだ不明点が多い。最近、ストレスに反応して交感神経終末から分泌される神経

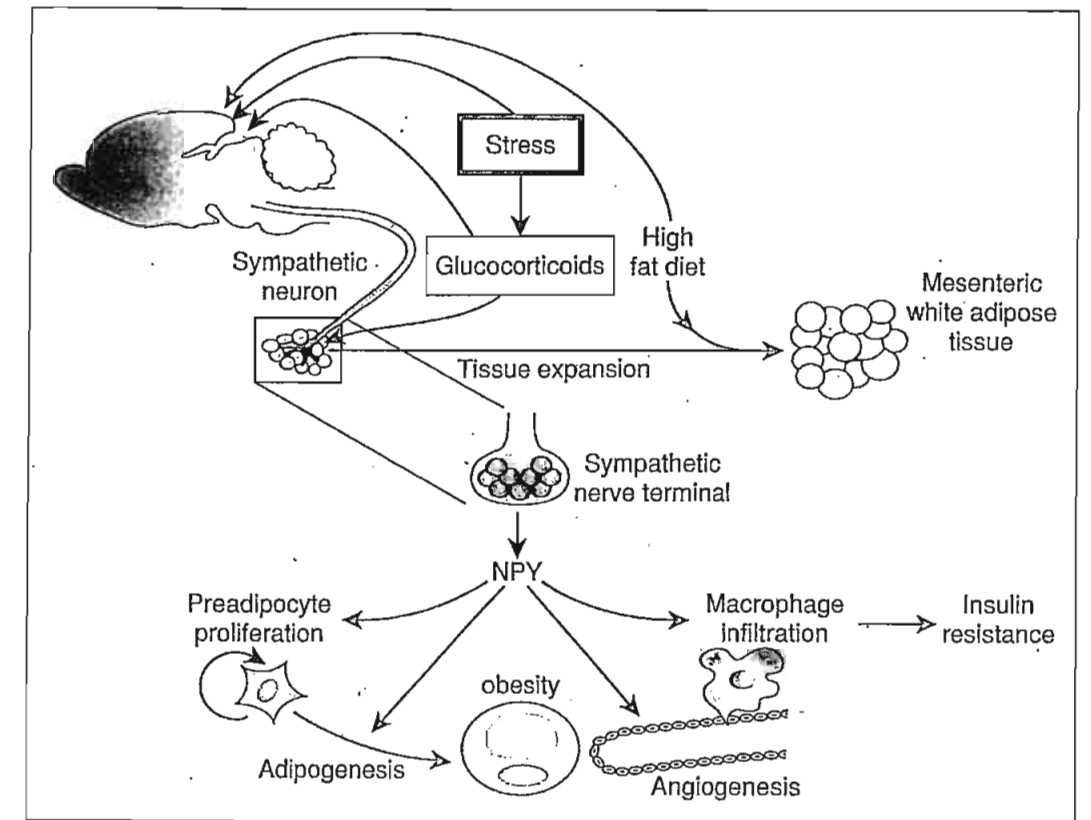


図4 ストレス肥満の分子機構

ペプチド Y(NPY)が脂肪組織に発現する受容体(NPY2R)の発現を増強し、NPY2Rを介してグルココルチコイド依存的に脂肪組織の蓄積を促進することが注目されている¹⁷⁾。この報告では寒冷曝露や闘争的マウスとの雑居などのストレス環境では高脂肪食による体重増加がそうでない場合に比べて3倍にも増大し、脂肪組織11β-HSD1活性や脂肪組織内グルココルチコイド濃度が顕著に増加することが示された。グルココルチコイドは視床下部のみならず脂肪組織においてもNPY・NPY受容体系の発現を上昇させ、脂肪蓄積や血管新生を促進する一方、脂肪分解を抑制し、全体としてストレスによる肥満感受性を高めている(図4)。脂肪組織NPY-NPY2R系は11β-HSD1をめぐる創薬標的としても注目されている。

このように、脂肪組織11β-HSD1は過栄養とストレスによって暴走するシステムである。抗炎症を目的としてステロイド薬を用いる場合、低用量から肥満や耐糖能異常が起こる症例もあれば、高用量を用いてもこのような代謝異常がほとんど問題にならない症例もある。クッシング兆候の重症度も血中コルチゾール濃度や尿中コル

チゾール排泄量とは必ずしも並行せず、グルココルチコイド過剰が糖・脂質代謝に及ぼすインパクトには大きな個体差が存在している^{11)~13)}。11β-HSD1はこのようなグルココルチコイド作用の多様性にかかわる分子の一つでもあり、過栄養・ストレス過剰・運動不足の環境下では肥満症感受性因子として作用する。

グルココルチコイド作用過剰と 肥満脂肪組織・血管における炎症

11β-HSD1阻害低分子化合物が病態モデルマウスの高血糖やインスリン抵抗性を改善することが報告されており、ヒトを対象とする第II相臨床試験が進行中である⁷⁾。近年報告された11β-HSD1阻害剤はインスリン抵抗性や糖代謝の改善のみならずapoEノックアウトマウスの動脈硬化プラーク病変に対して著明な改善効果を示している¹⁸⁾。この阻害化合物による脂質代謝改善効果は軽度であり、脂質異常症の改善に因らない血管壁への直接的効果の可能性が示唆されている。11β-HSD1は内皮細胞や平滑筋細胞などの血管構成細胞、動脈硬化巣に集まっているマクロファージにも高発

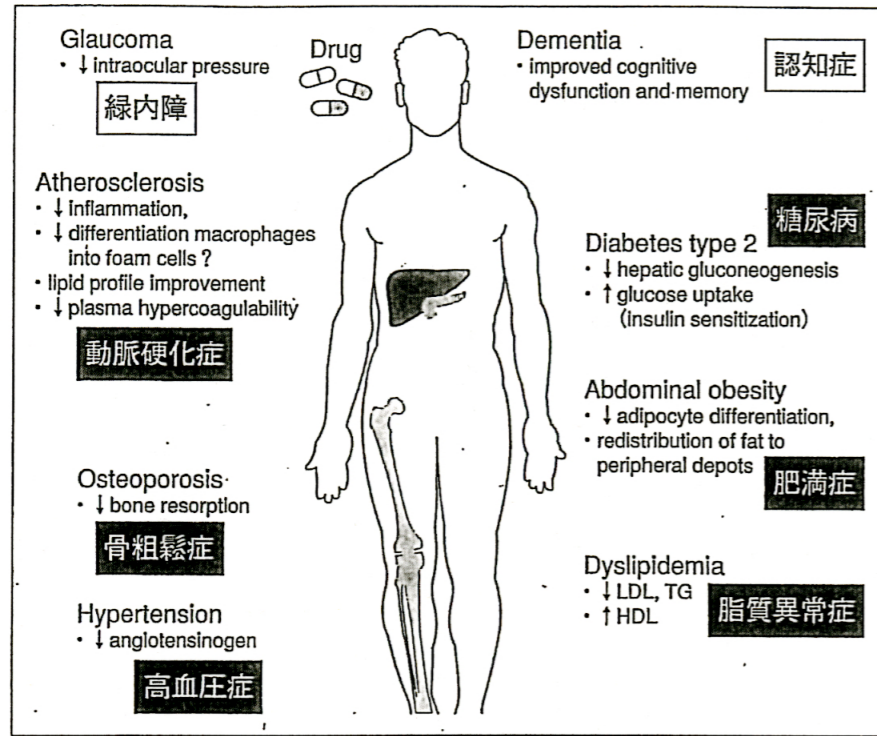


図5 11β-HSD1を標的とする創薬：適応疾患の候補

現しており、特に動脈硬化症において11β-HSD1の発現が亢進していることが注目される¹⁸⁾。

一方、肥満脂肪組織にもマクロファージが浸潤し、脂肪組織の慢性炎症に深く関与している¹⁹⁾。最近、11β-HSD1が活性化マクロファージからの炎症性サイトカイン、ケモカインの分泌を促進すること²⁰⁾、11β-HSD1が脂肪毒性の分子基盤の1つであるセラミドシグナルと相互作用すること²¹⁾が明らかとなり、11β-HSD1が酸化ストレスや炎症シグナルの増強に関与する可能性が注目される。本来、炎症を抑制するグルココルチコイドを再活性化する11β-HSD1の阻害剤が抗炎症的に働き、動脈硬化病変の改善(プラークの退縮)をもたらすという研究結果は当初、予想外として受け止められた。しかし、クッシング症候群やステロイド剤内服患者では動脈硬化が進展し、心血管イベントの頻度が有意に高いことが知られており²²⁾、11β-HSD1阻害剤は動脈硬化血管の平滑筋細胞から炎症性ケモカインの産生を減少させることもわかってきた¹⁸⁾²³⁾。脂肪細胞や血管構成細胞など非免疫、非上皮細胞におけるグルココルチコイドの作用過剰は抗炎症的に働き、組織ストレス応答の一環として炎症・免疫担当細胞を呼び集める役割を担うようである²³⁾。

おわりに

肥満症、メタボリックシンドローム患者における視床下部・下垂体・副腎軸(HPA軸)活性の亢進、“機能的な”高コルチゾル血症の存在は一部に胎生期プログラミング、エピジェネティックな機構の関与が想定されている。一方、生活習慣病としての観点からは慢性のストレスや過栄養が脂肪組織や血管局所のコルチゾル作用過剰をもたらし、脂肪組織の機能異常、減量困難性、動脈硬化の進展を招く。胎内環境などでメタボ感受性の高まった個体がさらに慢性のストレスや過栄養でコルチゾル作用過剰に陥り、代謝異常や臓器・血管障害が増悪していくという姿は飽食の時代に生きる現代人の一断面を捉えている^{1)~3)}。11β-HSD1阻害剤の臨床試験ではインスリン抵抗性や脂質代謝異常を改善する化合物が種々、報告されており、肥満症治療(進行予防)の新規創薬が期待される(図5)。

文献

- 1) Anagnostis P, Afhyros VG, Tziomalos K, et al. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2009 ; 94 : 2692.
- 2) Walker BR. Cortisol- cause and cure for metabolic syndrome? Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 : physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning. *Diabet Med* 2006 ; 23 : 1281.
- 3) Morton NM, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front Horm Res* 2008 ; 36 : 146.
- 4) Hu X, Funder JW. The evolution of mineralocorticoid receptors. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 1471.
- 5) Caprio M, Feve B, Claes A, et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007 ; 21 : 2185.
- 6) Kannisto K, Pietilainen KH, Ehrenborg E, et al. Overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 in adipose tissue is associated with acquired obesity and features of insulin resistance : studies in young adult monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 4414.
- 7) Hele C, Wang M. Development of 11β-HSD1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Mini Rev Med Chem* 2008 ; 8 : 702.
- 8) Matsuzawa Y. Therapy Insight : adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006 ; 3 : 35.
- 9) Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness : causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000 ; 49 : 883.
- 10) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001 ; 294 : 2166.
- 11) Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 83.
- 12) Morton NM, Paterson J, Masuzaki H, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 deficient mice. *Diabetes* 2004 ; 53 : 931.
- 13) Morton NM, Holmes MC, Fievet C, et al. Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensi-

- tivity and glucose tolerance in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J Biol Chem* 2001 ; 44 : 41293.
- 14) Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H, et al. Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1023.
- 15) Bujalska IJ, Hewitt KN, Hauton D, et al. Lack of hexose-6-phosphate dehydrogenase impairs lipid mobilization from mouse adipose tissue. *Endocrinology* 2008 ; 149 : 2584.
- 16) Tomlinson JW, Stewart PM. Mechanisms of disease : Selective inhibition of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a novel treatment for the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005 ; 1 : 92.
- 17) Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007 ; 13 : 803.
- 18) Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K, et al. 11β-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 517.
- 19) Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome : minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 2006 ; 5 : 295.
- 20) Ishii T, Masuzaki H, Tanaka T, et al. Augmentation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in LPS-activated J774.1 macrophages- role of 11β-HSD1 in pro-inflammatory properties in macrophages. *FEBS Lett* 2007 ; 581 : 349.
- 21) Arai N, Masuzaki H, Tanaka T, et al. Ceramide and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase are two novel regulators of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity in cultured preadipocytes. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 5268.
- 22) Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 764.
- 23) Chapman KE, Seckl JR. 11β-HSD1, inflammation, metabolic disease and age-related cognitive (dys) function. *Neurochem Res* 2008 ; 33 : 624.