



「メタボリックシンドロームは脂肪組織の機能異常により起こる病態」とする概念が登場して10年あまり。内臓脂肪型肥満の感受性因子に関する分子機構の解明が進む中、脂肪細胞におけるグルココルチコイド作用の異常活性化がメタボリックシンドローム発症基盤の一つであることが分かってきた。鍵を握るのは細胞の中でグルココルチコイドの活性化を促す変換酵素、1型11 β -hydroxysteroid dehydrogenase(11 β -HSD1)である。今号では、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)教授の益崎裕章先生に、11 β -HSD1の特徴および同酵素阻害薬の可能性について解説していただいた。

益崎 裕章

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) 教授

●メタボリックシンドロームのStrategy

「内臓脂肪型肥満」病態解明の鍵を握る11 β -HSD1とその特異的阻害薬への期待

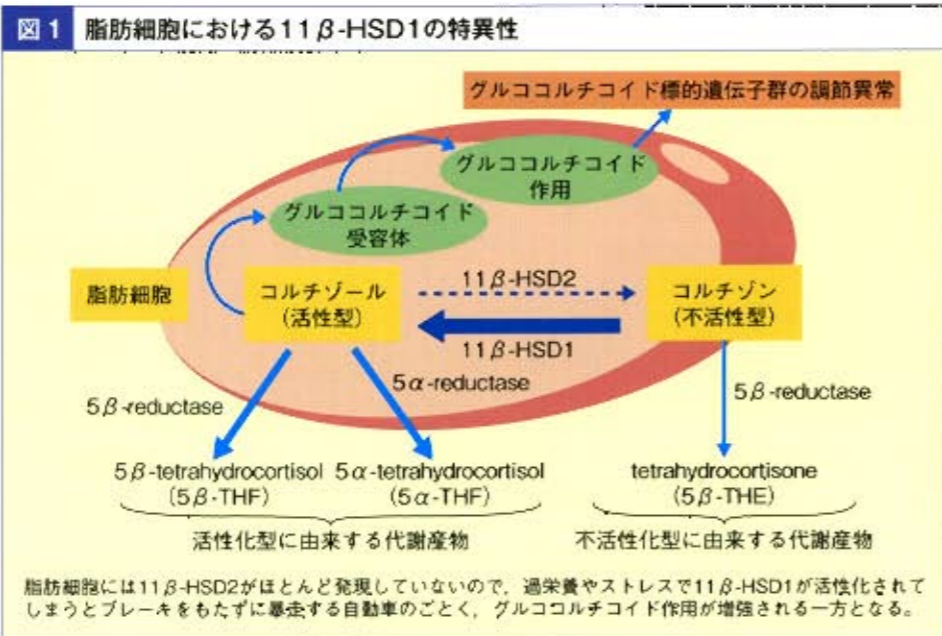
11 β -HSD1を過剰発現するマウスでは内臓脂肪重量が増大

かつて「肥満」という病態は脂肪組織の“量”の問題と捉えられていたが、近年は脂肪組織の機能異常、“質”こそがメタボリックシンドロームの中核病態であるとするアプローチがなされている。その流れの中で、脂肪細胞のステロイドホルモンの一つであるグルココルチコイド作用の異常活性化がメタボリックシンドロームの病態に関与することが明らかになり、その分子機構の解明が急がれている。

われわれが米ハーバード大学でこの研究に取り組んだ2001年当時は、核内受容体型転写因子(PPAR) γ アゴニストであるチアゾリジン薬(TZD)が登場した時期で、脂肪組織の機能異常を是正するTZDが注目され

ていた。

われわれはこの知見を踏まえ、PPAR γ が関与する脂肪組織のあらゆる遺伝子を培養細胞や動物モデルなどで検討し、PPAR γ アゴニストが常に強力にコントロールする標的遺伝子の類別化を行った。その中で浮上してきたのが、細胞の中で働き、グルココルチコイドの作



用増強を担う分子、11 β -HSD1である。

われわれは、「PPAR γ アゴニストが制御している分子がメタボリックシンドロームの病態の鍵を握るのではないか」という仮説を基に、脂肪組織で11 β -HSD1を特異的に過剰発現するトランスジェニックマウス(aP2 HSD1マウス)を作製し、基礎的検討を開始した。

その結果、aP2 HSD1マウスでは肥満者に相当する酵素活性の上昇を伴って、内臓脂肪型肥満やインスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧、脂肪肝などメタボリックシンドロームの主要要素が出現することが明らかになった。また、同マウスでは普通食飼育下でも体重増加が大きく(対照マウスより約15%増加)、特に内臓脂肪組織の重量増加が顕著であった。実際、同マウスの脂肪細胞の大きさは、対照マウスと比べ内臓脂肪組織で3.2倍、皮下脂肪組織で1.5倍に増加していた。さらにリポ蛋白リパーゼ(LPL)やレプチン、アンジオテンシノーゲン、TNF- α といった脂肪細胞標的遺伝子群の発現レベルも大幅に変動しており、同マウスでの内臓脂肪の過剰な蓄積に関連する変化と考えられた。

皮下脂肪より内臓脂肪で11 β -HSD1の活性が高い

ここから示唆されたのは、肥満動物の脂肪細胞ではPPAR γ が減弱して11 β -HSD1活性が抑制できず、そのため11 β -HSD1が細胞の中でグルココルチコイドの作用を亢進させて、脂肪細胞の機能異常が起きてくるという流れである。

その根拠として、11 β -HSD1とは逆反応を触媒する11 β -HSD2の存在に注目したい。11 β -HSD2は活性型グルココルチコイドを不活性化する酵素で、多くの細胞には11 β -HSD1と11 β -HSD2の両方が存在し、片方の作用が増強されすぎないようにバランスを取っているが、脂肪細胞では11 β -HSD2が存在しな

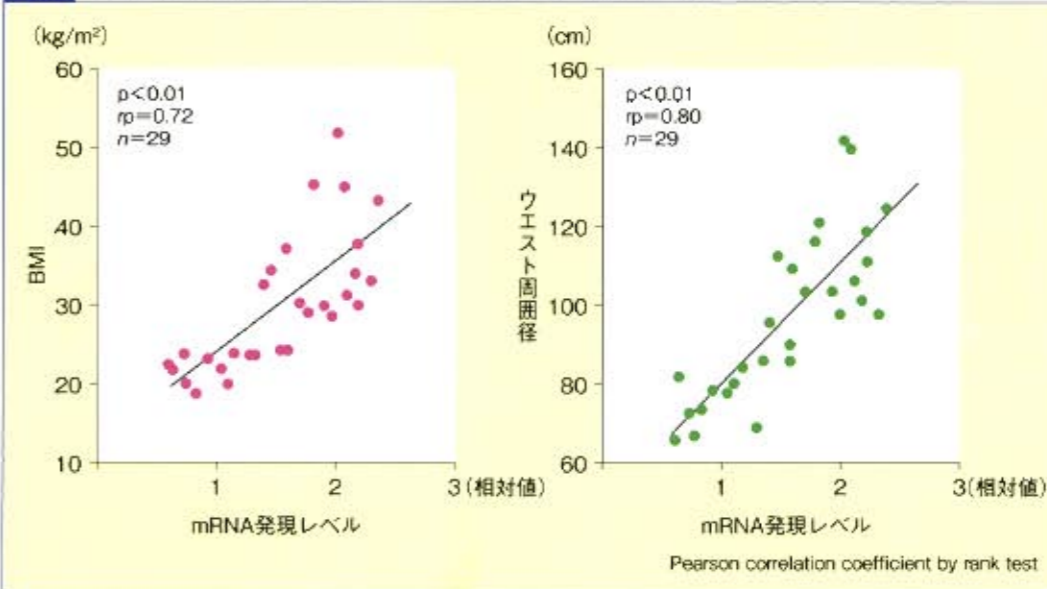
い。このため、なんらかの理由でいったん11 β -HSD1が活性化されると“アクセルの踏みっ放し”となり、すなわちグルココルチコイドの作用が増強される一方となり、メタボリックシンドロームの病態を生じることになる(図1)。

もう一つの根拠として、11 β -HSD1は肥満した皮下脂肪より内臓脂肪で活性が亢進することがある。肥満動物においてはPPAR γ の作用は脂肪細胞で低下するが、低下の程度は皮下脂肪より内臓脂肪でより大きい。このためにPPAR γ が上流で抑制すべき11 β -HSD1の活性は皮下脂肪より内臓脂肪で何倍も上昇することになる。

この概念の臨床における検証は、私が帰国した2004年春から京都大学病院で行った。100人を超える患者から生検で採取した脂肪組織を用いて検討したところ、皮下脂肪組織では11 β -HSD1 mRNAの発現濃度が対照健康群の約6倍と著しく増加していることが分かった。さらに11 β -HSD1 mRNAの発現レベルはBMIやウエスト周囲径のほか、内臓脂肪面積、インスリン抵抗性指標なども有意に相関することが確認された(図2)。

さらに、脂肪細胞において人工的に11 β -HSD2を強制高発現させた擬似的な11 β -HSD1ノックアウトマウスにおいて、過栄養に対する糖代謝悪化への抵抗性が示され、11 β -HSD1を特異的に阻害する薬剤がメタボリックシンドロームの治療に結び付く可能性が明確になってきた(図3)。

図2 11 β -HSD1 mRNA発現レベルはBMIやウエスト周囲径と相関



メタボ治療薬か、糖尿病薬か、
それとも抗肥満薬か
——11β-HSD1特異的阻害薬の可能性

11β-HSD1を介するこの機構はメタボリックシンドローム発症の1つの説明となりえるが、すべての原因を説明できるわけではない。メタボリックシンドロームの発症・増悪は、さまざまなメカニズムが複合した非常にヘテロなものであるし、寄与因子も患者によってさまざまであろう。現時点で言えることは、メタボリックシンドロームの一定の患者群では脂肪組織でのグルココルチコイド作用が亢進しており、そのような人には11β-HSD1特異的阻害薬が極めて有効だろうということだが、そうした患者群がどの程度の割合で存在するかはまだ明らかでない。

11β-HSD1特異的阻害薬の開発には現在、国内外の複数企業が取り組んでおり、後期第Ⅱ相試験まで進んでいるものもある。この薬剤は限定された一面に効果を発揮するものではなく、多面的な作用を持つために、

メタボリックシンドローム治療薬とすべきか、2型糖尿病治療薬、あるいは抗肥満薬として開発すべきかは、企業の開発担当者を悩ませていると聞く。

11β-HSD1特異的阻害薬はおそらく、長い時間をかけてグルココルチコイド作用の異常活性を正常化する薬剤として臨床応用されるだろう。慢性的な過栄養・運動不足の人に対して、1日1回の服用で血糖値やインスリン抵抗性、脂質レベルを緩徐に引き下げ、メタボリックシンドローム全体にベネフィットをもたらす薬剤になる。

11β-HSD1の活性亢進は、遺伝子異常ではなく生活習慣によって起こるものと考えられる。しかしメタボリックシンドロームの人に生活習慣の是正を促しても、実現は容易ではない。そういった「心血管障害や脳血管障害リスクが高いが、生活習慣の改善を待つ時間はなく、現実味もない」患者に対して、11β-HSD1特異的阻害薬を補助的に用いてリスク上昇を抑えるという使い方になるだろう。

11β-HSD1特異的阻害薬で、11β-HSD1を生理的に程

良いレベルまで低下できれば、メタボリックシンドロームの抑制には十分なメリットがあるだろう。ある程度長期間の服用は必要であろうが、患者に生活習慣を改善する自助努力ができてきて、血圧や脂質の数値も改善すれば、いずれは中止できる薬剤になると考えている。

進化論から示唆される
ストレスホルモンの役割変化

11β-HSD1の臨床における治療的意義については、まだ不確定なところがある。まれに、遺伝的に11β-HSD1を欠損した人が存在するが、見かけ上、何の異常もなく健康に日常生活を送っている。たまたま人間ドックなどで副腎の腫大が見つかり、精密検査を受けると血中グルココルチコイド濃度が非常に高いことが確認される。副腎からコルチゾルが過剰分泌されている状態は、普通ならメタボリックシンドロームと似た症状を呈するクッシング症候群になるところだが、11β-HSD1欠損症の場合は無症状・無徴候である。

ここから示されるのは、グルココルチコイドを活性化させる機構が最終的に肥満組織で破綻していれば、全身のコルチゾル分泌が過剰であってもメタボリックシンドロームを回避できるということである。11β-HSD1は相当程度欠損しても生体に影響はなく、むしろ過栄養・運動不足といったメタボリックシンドロームを惹起させる現代型の生活環境においては防衛的に働くことが考えられるのである。

では、そもそも11β-HSD1は何のために存在するのかという話になる。この全体像はまだ解明されていないが、生命進化の過程からは説明ができる。

人類が過栄養や運動不足に悩むようになったのはここ数十年のことであり、それ以前は飢餓や寒冷との闘いの歴史があった。ストレスホルモンであるグルココルチコイドとその活性化酵素11β-HSD1は本来、そうした闘いや恐怖

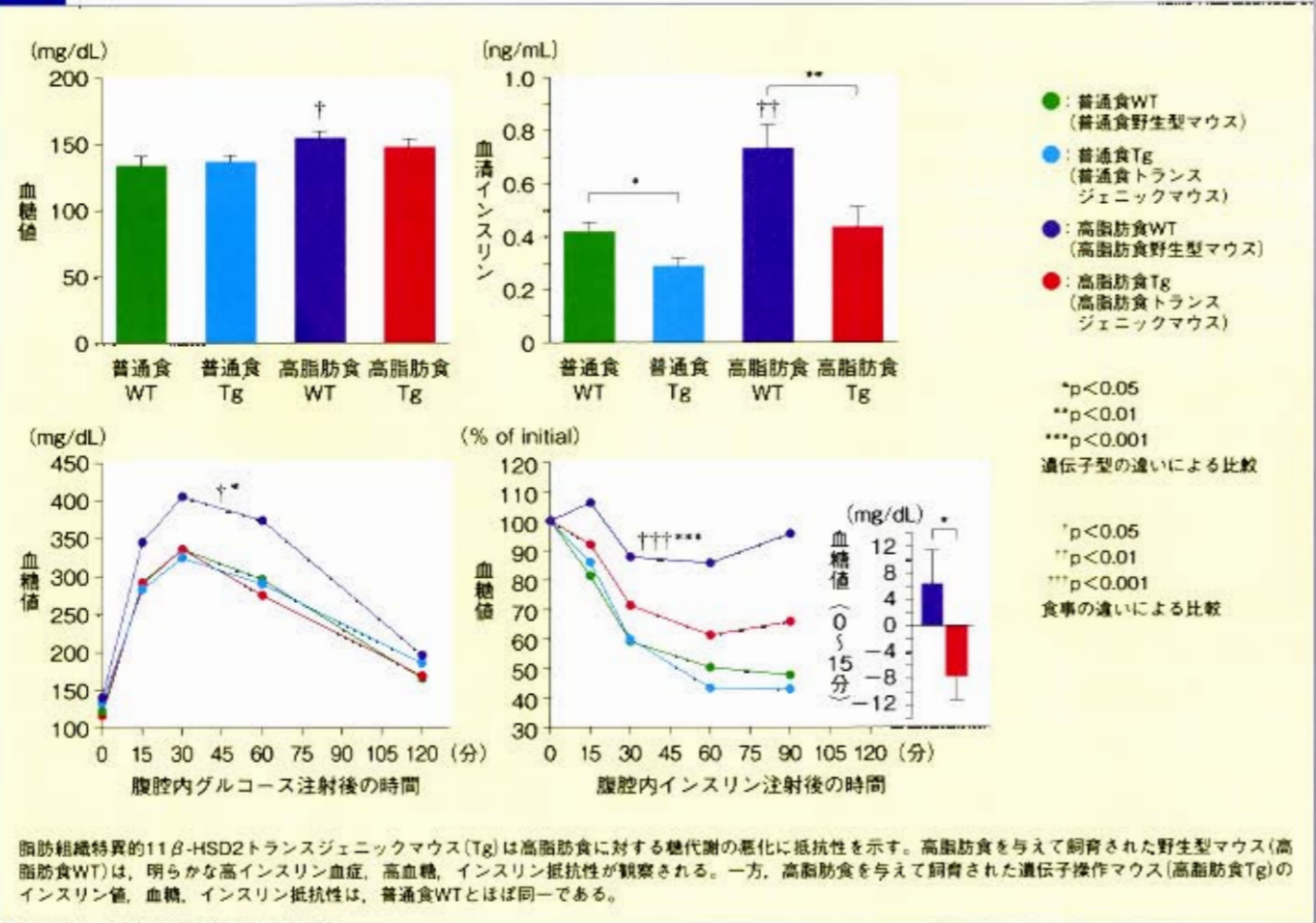
への反応を和らげるように働くシステムである。11β-HSD1が欠損した有名な高等動物にはコアラがいるが、コアラはストレスに弱く、ちょっと驚くだけで死んでしまう。他方、ヒトを含め11β-HSD1が存在する動物ではストレスがかかったときはグルココルチコイドが作用して瞬時に血糖値が上昇する。食料を得るために戦う、あるいは敵から逃れるといったときに必要な燃料(糖分)を得るために、進化の過程で作られたシステムである。しかし現代社会ではそのシステムが出番を失い、何かの拍子に暴走するとメタボリックシンドロームにつながってしまう。現代のメタボリックシンドローム患者激増の背景には、こうした生物としての環境変化が存在するのである。

近い将来、われわれが手にするであろう11β-HSD1特異的阻害薬は、体内の多様なシステムに深く複雑に関わりながら作用するもので、得られる効果も多面的である。これは11β-HSD1がこれまで果たしてきた役割を考えれば当然である。薬剤の影響評価についても、こうした進化のプロセスを踏まえながら解釈していく必要があるだろう。

全国屈指の“肥満県”沖縄で
介入法の確立を目指したい

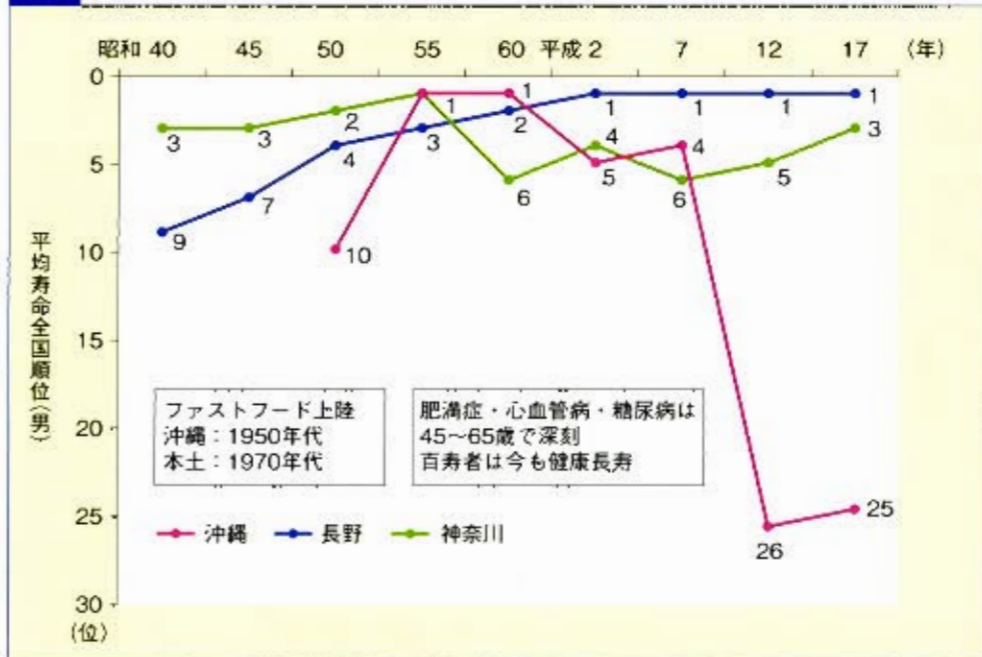
沖縄は、本土に20年先行して米国型大量消費文化が

図3 11β-HSD2トランスジェニックマウス(擬似的な11β-HSD1 KOマウス)における高脂肪食の糖代謝への影響



脂肪組織特異的11β-HSD2トランスジェニックマウス(Tg)は高脂肪食に対する糖代謝の悪化に抵抗性を示す。高脂肪食を与えて飼育された野生型マウス(高脂肪食WT)は、明らかな高インスリン血症、高血糖、インスリン抵抗性が観察される。一方、高脂肪食を与えて飼育された遺伝子操作マウス(高脂肪食Tg)のインスリン値、血糖、インスリン抵抗性は、普通食WTとほぼ同一である。

図4 沖縄クライシス



(改変)

取り入れられた土地である。BMI 25kg/m²以上の人が男性47%、女性26%と全国1位(2004年度、政府管掌健康保険)と、わが国で最も肥満が進行しており³⁾、沖縄クライシスを招いた(図4)⁴⁾。

私が京都大学から赴任して1年7カ月、生活者として観察する中で、沖縄の社会に肥満を蔓延させるさまざまな要因を感じている。食事は1人当たりの量も脂質含有量も非常に多い米国型。生活サイクルは夜型で、夜11時に子供が飲食店に出入りするのを目にする。高温の気候や坂の多い土地柄、近所へ行くにも車を使う超自動車社会であり、歩行距離が短い。

子供のころからこの生活スタイルに曝露された沖縄の40~50歳代人口では、致死性の血管イベントが急増している。小児でも重症肥満のため運動会の徒競走でゴールまで走り切れない子が少なくない。10歳代の2型糖尿病や成人の脂肪肝患者も多い。体重200kg超の患者も少なくなく、画像検査や静脈ラインの確保、入浴介助に困難を来している。

沖縄での生活習慣の立て直しは待ったなしであり、他職種と連携した介入を進めなければならないが、それと同時に、この地に赴任した内科医として、肥満メカニズムをベースとした医薬品開発にも結び付けたいと考えている。沖縄はかつて長寿の島であり、それを裏付けるライフスタイルが現存している。そこから健康長寿の秘訣を探り、成分を明らかにして機能性食品の開発につなげるなど、国民全体の健康に普遍的に活用で

きるものにしていくことが、われわれ内科医としての医学研究者の使命と言える。沖縄の状態を改善することができれば、日本全体、ひいては糖尿病が急増している東アジア全体にも大きなベネフィットをもたらさうと思う。

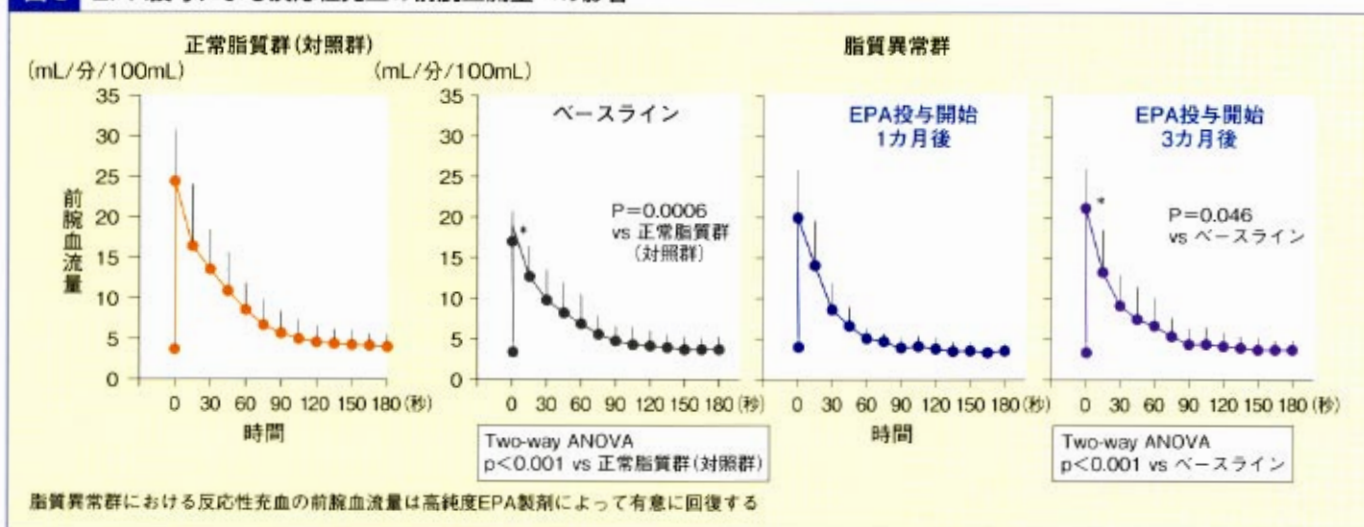
そうした予防につながる研究の一環として、われわれの教室では、イコサペント酸エチル(高純度EPA製剤)投与による動脈硬化予防への影響について臨床的に検討した。その結果、脂質異常症患者にEPA製剤1,800mg/日を投与することで、血中脂質プロファイルを変化させることなく内皮依存性血管拡張反応を向上させられるという知見を得ている(図5)⁵⁾。

内分泌・代謝領域の疾患は、臓器間の機能連関や恒常性維持のために備わっているホルモン、神経、免疫というシステムが病的に破綻してしまったものと言える。全身を診ることを通じて個々の病気の本質に迫るというのは内科学の仕事であり、この領域の魅力でもある。11β-HSD1のように生物進化の過程から発症機序を考える必要もあれば、生活習慣や気候を含めた社会環境を考慮する必要もある。若い医師や学生の皆さんには、そうした探索や展望を行うロマンも伝えていきたいと望んでいる。

文献

- 1) 益崎裕章：日本臨牀 69: 711-715, 2011.
- 2) Masuzaki, et al: J Jpn Coll Angiol 46: 345-351, 2006.
- 3) 政府管掌健康保険 2004年度生活習慣病予防健診調査.
- 4) 厚生労働省 平成17年都道府県別生命表.
- 5) 山川研ら 投稿中

図5 EPA投与による反応性充血の前腕血流量への影響



(改変)