

ステロイドホルモンと脂質代謝

中山 良朗／土井 基嗣／益崎 裕章*

Summary

ステロイドホルモンはコレステロールより生成される脂溶性ホルモンであり、副腎皮質ホルモンや性ホルモンの総称である。グルココルチコイドの過剰状態では脂質代謝に悪影響を及ぼす。われわれはその1つのメカニズムとしてミネラルコルチコイドレセプターが肥満脂肪組織のインスリン抵抗性、酸化ストレス、アディポサイトカイン異常に関与することを明らかにし、 11β -HSD1 活性化によるグルココルチコイドの作用増強がその病態形成に関与することを推測している。加齢による性ホルモンの生理的減少である閉経後や男性更年期では、動脈硬化や糖脂質代謝異常が全身に及ぼす影響を考慮しなければならない。

Key words

グルココルチコイド

ミネラルコルチコイドレセプター

11β -HSD1

性ホルモン●脂質代謝

ステロイドホルモンと核内受容体

ステロイドホルモンはコレステロールより生成される脂溶性ホルモンであり、生命や種族の維持に必須のホルモンである。ヒトではグルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲンの5種類に大別される(図1)。ステロイドホルモンは共通の基本構造を有しているが、微細な構造の違いにより異なる生理活性を発現する。グルココルチコイドとミネラルコルチコイドは副腎で、エストロゲンとプロゲステロンは卵巣で、アンドロゲンは精巣で主に産生される。各臓器でのステロイドホルモン産生は副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)、レニン-アンジオテンシン系やゴナドトロピンの制御を受けている¹⁾。ステロイドホルモンは、核内受容体と呼ばれるリガンド誘導性転写制御因子を介して標的遺伝子の発現を転写レベルで制御している。

グルココルチコイド

グルココルチコイドはエネルギーホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしているホルモンである。グルココルチコイドがもたらす作用の95%はコルチゾールによるもので、前駆物質のコルチゾンの寄与はおよそ5%である。コルチゾールの分泌は視床下部-下垂体-副腎系(HPA axis)による精緻なフィードバック調節機構で調整されている(図2)²⁾。副腎から分泌されたコルチゾール

Yoshiroh Nakayama, Mototsugu Doi, Hiroaki Masuzaki
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*

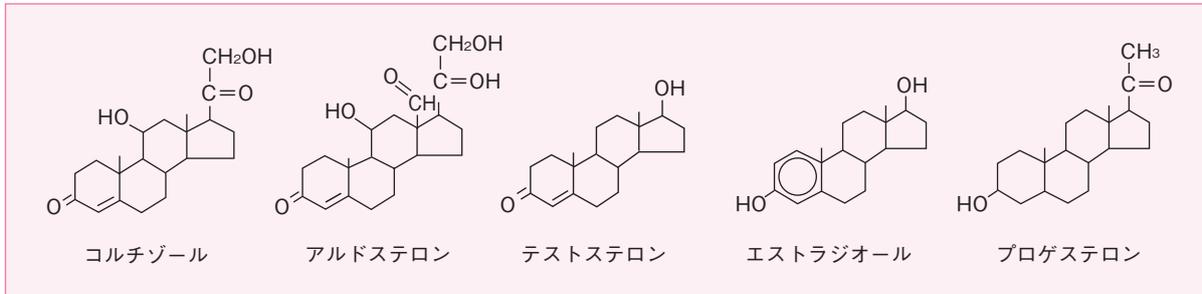


図1 ステロイドホルモンの構造

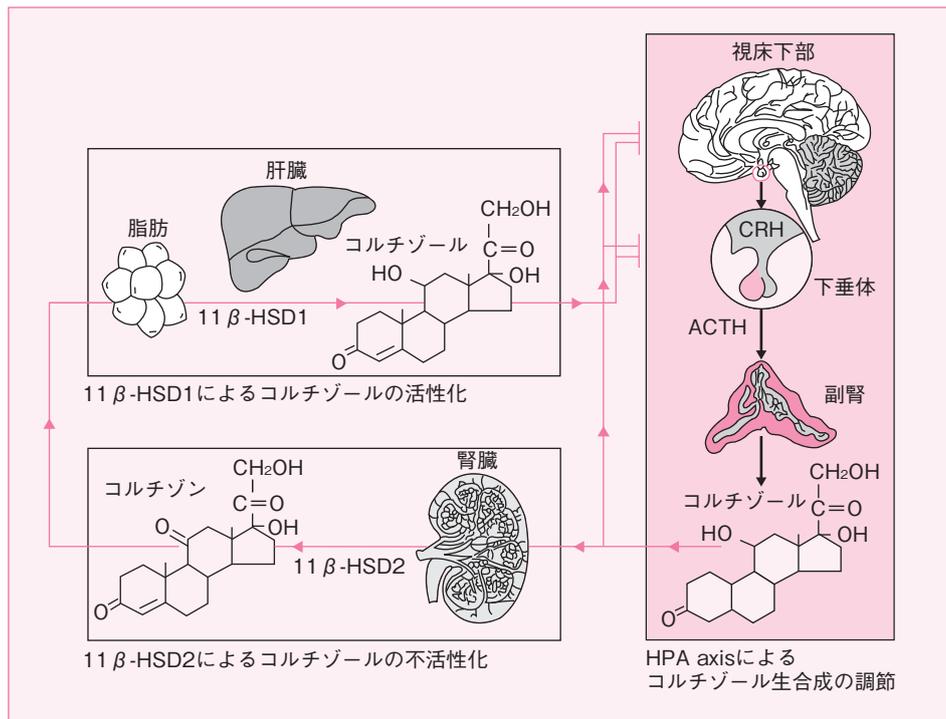


図2 副腎におけるコルチゾール生成と組織特異的受容体前コルチゾール代謝システム

は腎集合管などで11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素2型(11 β -HSD2)によりコルチゾンに不活性化される³⁾。一方,不活性化型コルチゾンは肝臓,脂肪組織などの臓器を中心に,11 β -HSD1により再活性化される³⁾。グルココルチコイド作用は活性化型コルチゾールの副腎産生能および標的細胞における活性化の程度で決定される。急性ストレスで分泌されるコルチゾールは脂質分解作用を有

し,糖質,脂質,アミノ酸のミトコンドリアによる利用を亢進する(異化作用)。一方,グルココルチコイドの慢性的過剰状態であるクッシング症候群では中心性肥満すなわち脂質蓄積が起こる(同化作用)⁴⁾。グルココルチコイドは超低比重リポ蛋白(VLDL),低比重リポ蛋白(LDL),高比重リポ蛋白(HDL)を増加させる。グルココルチコイドはインスリン分泌,インスリン作用を修飾し

ンスリン抵抗性を示す作用がある⁴⁾。グルココルチコイドは脳に作用し、ニューロペプチドY (NPY)の発現を誘導して摂食量を増加させ、血中のカイロミクロン(CM)が上昇する。肝臓においては脂肪合成を誘導し、血中へのVLDL分泌が増加する。リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性を増加させるためCM、VLDLは加水分解により非エステル遊離脂肪酸(NEFA)となり脂肪組織に取り込まれる。また、脂肪組織において adipogenesis を促進する(図3)⁵⁾。

クッシング症候群では内臓脂肪増加、インスリン抵抗性と関連して脂質代謝異常が現れ動脈硬化性疾患の発症リスクを高める。ステロイド製剤の長期投与ではII a, II b, IV型の脂質異常症をきたすことが多く、リポ蛋白分画ではVLDLとLDLの増加を認める。長期間のステロイド製剤使用例ではクッシング症候群と同様に死亡率が高くなる⁶⁾。

肥満症の病態形成における細胞内グルココルチコイド活性化の意義が注目されており、11β-HSD1の発現や酵素活性は肥満の脂肪組織に

おいて上昇し、インスリン抵抗性や糖・脂質代謝パラメーターの悪化と相関する⁷⁾⁸⁾。11β-HSD1の過剰な活性化はアディポサイトカイン分泌異常に代表される脂肪組織機能異常を引き起こす(図4)。欧州や米国で臨床試験が行われている11β-HSD1阻害薬⁹⁾は糖尿病改善効果に優れたproof of concept(POC)が得られており、新規創薬の標的として期待を集めている。

ミネラルコルチコイド

ミネラルコルチコイドの中核、アルドステロンはレニン—アンジオテンシン—アルドステロン系(RAAS)の構成因子として生理作用を発揮する。RAASはメタボリックシンドロームにおいて活性化されていることが報告されており、特にアルドステロンは組織における酸化ストレス、炎症を惹起し、インスリンの分泌・作用を障害して糖・脂質代謝異常を引き起こす¹⁰⁾。一方、糖・脂質代謝異常があると血中アルドステロン濃度とは独立してミネラルコルチコイド受容体(MR)の過剰な

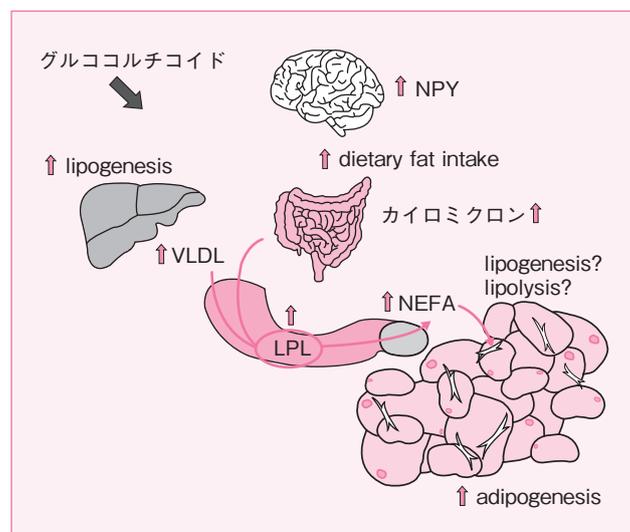


図3 脂質代謝におけるグルココルチコイドの効果

(文献5)より引用・改変)

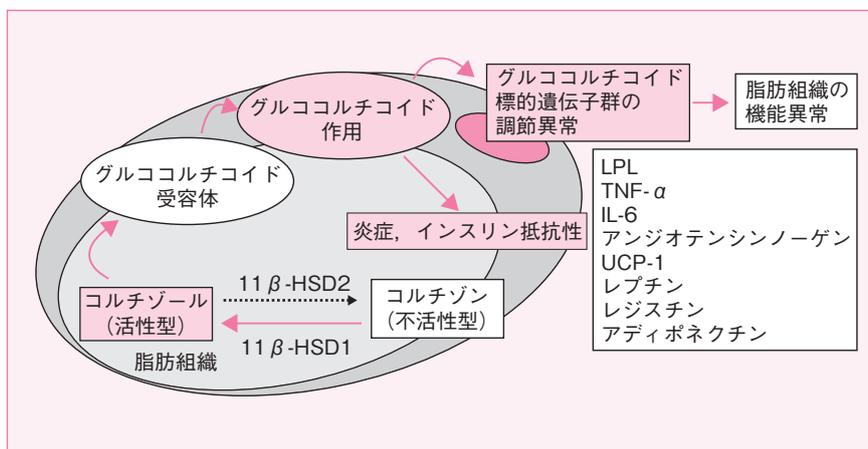


図4 脂肪組織機能異常における11β-HSD1の意義
 TNF-α：腫瘍壊死因子-α、IL-6：インターロイキン-6、UCP-1：脱共役蛋白質-1

活性化が誘導される¹¹⁾。MR拮抗薬の投与が治療抵抗性高血圧に有効であることが注目されている。アルドステロンと脂質代謝異常の関連については、高アルドステロン血症が直接的なHDLコレステロールの低下や中性脂肪高値をきたす確定的な報告はないが、インスリン分泌低下や酸化ストレスを介して糖代謝異常を誘導する可能性が高い¹²⁾。

性ホルモン—エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン—

エストロゲンは女性の一次・二次性徴、生理周期、妊娠の維持に重要な役割を果たしているホルモンであり、プロゲステロンは生理周期において子宮内膜や子宮筋の働きを調節するとともに乳腺の発達に関係するホルモンである。また、テストステロンは男性の二次性徴を調節するホルモンである。エストロゲン欠乏状態である閉経後女性では骨粗鬆症をはじめ糖代謝異常、脂質代謝異常、心血管疾患の発症率が増加する。一方、テストステロンは男性における体脂肪量、骨格筋量など体

組成の重要な決定因子であることが明らかとなっており、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドとは異なり加齢による生理的な減少が全身に与える影響を考慮すべき重要なホルモンといえる。男性更年期として臨床的に重要なテストステロン低下は、内臓脂肪量の増加や骨格筋量の低下、糖・脂質代謝異常を引き起こす。エストロゲンの脂質代謝への影響としては、閉経後のエストロゲン欠乏により総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロールが上昇し、逆にHDLコレステロールが低下する¹³⁾。内因性テストステロンは血中HDL低下の方向に作用している¹⁴⁾と考えられるが、近年の種々の疫学データでは生理的濃度の範囲の血中テストステロンは高いほど死亡率を低下させ、動脈硬化、糖尿病、肥満の発症を低下させるとの成績が集積されつつある¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。性腺機能低下症男性への3ヵ月間のテストステロンゲルの投与により除脂肪体重の増加、脂肪量の減少を認めるが、脂質代謝に関してはエストロゲンのような有意な変化は認めないことが報告されている¹⁹⁾。プロゲステロンに関しては、臨床で用いられている合成プロゲステロン製剤がLDLコレス

テロール上昇, HDL コレステロール低下など, 脂質代謝に関する悪影響を呈する²⁰⁾。

文 献

- 1) 矢野三郎 監, 佐藤文三 編: ステロイドホルモンの作用機構. ステロイド薬の選び方と使い方. 東京, 南江堂, 1999
- 2) Walker BR, Seckl JR: Cortisol metabolism. *In* International Textbook of Obesity, ed by Björntorp P, Chichester, John Wiley and Sons, 241-268, 2001
- 3) Hollis G, Huber R: 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **13**: 1-6, 2011
- 4) Andrews RC, Walker BR: Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* **96**: 513-523, 1999
- 5) Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC: The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* **60**: 1500-1510, 2011
- 6) Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* **141**: 764-770, 2004
- 7) Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, et al: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* **25**: 831-866, 2004
- 8) Livingstone DE, Jones GC, Smith K, et al: Understanding the role of glucocorticoids in obesity: tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology* **141**: 560-563, 2000
- 9) Hale C, Wang M: Development of 11 β -HSD1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Mini Rev Med Chem* **8**: 702-710, 2008
- 10) Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR: Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* **52**: 401-409, 2010
- 11) Shibata H, Itoh H: Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens* **25**: 514-523, 2012
- 12) Pimenta E, Calhoun DA: Aldosterone and metabolic dysfunction: an unresolved issue. *Hypertension* **53**: 585-586, 2009
- 13) Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* **340**: 1801-1811, 1999
- 14) Bagatell CJ, Knopp RH, Vale WW, et al: Physiologic testosterone levels in normal men suppress high-density lipoprotein cholesterol levels. *Ann Intern Med* **116**(12 Pt 1): 967-973, 1992
- 15) Jones TH, Saad F: The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* **207**: 318-327, 2009
- 16) 柳瀬敏彦, 名和田新: ステロイドホルモンの動脈硬化促進作用. *内分泌・糖尿病科* **4**: 545-552, 1997
- 17) Liu PY, Death AK, Handelsman DJ: Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* **24**: 313-340, 2003
- 18) Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C: The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* **125**: 1-13, 1996
- 19) Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al: Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 2839-2853, 2000
- 20) Lobo RA: Clinical review 27: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 925-930, 1991