

特集にあたって

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
益崎 裕章

ステロイドホルモンは、アルドステロンやコルチゾールなどの副腎皮質ホルモン、および、テストステロンやエストロゲンなどの性ホルモンの総称である。ステロイドホルモンの作用異常は種々の副腎疾患、間脳・下垂体疾患、性腺疾患の病態に関与するのみならず、肥満症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、糖尿病、高血圧症、骨粗鬆症に代表される common disease の病態の理解や治療法を考える上でも欠くべからざる重要な位置を占めている。一方、近年の脂質異常症に対する治療薬の進歩とエビデンスの集積には目覚ましいものがあり、脂質異常症の病態評価、治療薬の選択や治療効果の判定を行うにあたり、ステロイドホルモンの作用を考慮すべき状況は臨床の現場でもしばしば遭遇する。例えば、臓器移植を受けた患者の45～80%にも至る高頻度で脂質異常症が認められる。これらの中にはステロイド薬以外の免疫抑制剤などの影響も含まれるが、ステロイド薬単剤で治療されているサルコイドーシスやぶどう膜炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、気管支喘息を対象にした臨床観察研究でも、脂質異常症の頻度が高いことが知られている。これらの疾患では長期的なステロイド薬の服用を必要とする事例が多く、長期的に脂質代謝に及ぼす負の影響は無視できない。ステロイド薬の副作用は多彩で個人差が大きいことも特徴である。

肥満症とのかかわりでは脂肪細胞にミネラルコルチコイドレセプター(MR)、グルココルチコイドレセプター(GR)、レニンレセプター、アンジオテンシンⅡレセプターなどが

発現しており、ステロイドホルモンによる脂肪細胞の機能調節異常が脂質異常症、糖代謝異常、高血圧症、動脈硬化症、メタボリックシンドロームの発症・進展にかかわることも注目されている。細胞の中において、グルココルチコイドの再活性化を担う酵素、 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ており、インスリン抵抗性や脂質・糖代謝パラメーターの悪化とよく相関する。 11β -HSD1の発現は本来、脂肪細胞の機能や分化を調節するマスター遺伝子(転写因子)であるPPAR γ によって強力に抑制されるが、肥満の脂肪組織における 11β -HSD1の過剰な活性化はアディポカイン分泌異常に代表されるような一連の脂肪組織の機能異常を引き起こす。欧州や米国で行われた最近の 11β -HSD1阻害剤の臨床試験では、2型糖尿病改善効果における優れたproof of concept(POC)が得られており、新規の創薬標的として臨床応用が始まろうとしている。

このような背景を踏まえ、本企画では当該領域においてわが国を代表する権威の先生方に、脂質代謝・脂質異常症の切り口からステロイドホルモンの基礎と臨床をめぐる最近の目覚ましい進歩をわかりやすく解説していただき、若手医師・若手研究者が日々の活動の中で繰り返しもとける親しみやすい特集を目指した。企画者のこのような狙いと意図を汲み取っていただき、ご多忙の中、魅力的で素晴らしい論文をご執筆いただいた諸先生方に心より感謝申し上げます。