3. コルチゾールと脂質代謝

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管病態医学分野 特任教授
島袋　充生

同　循環器内科学分野 教授
佐田　政隆

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）講師
山川　　研

同　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

[Summary]

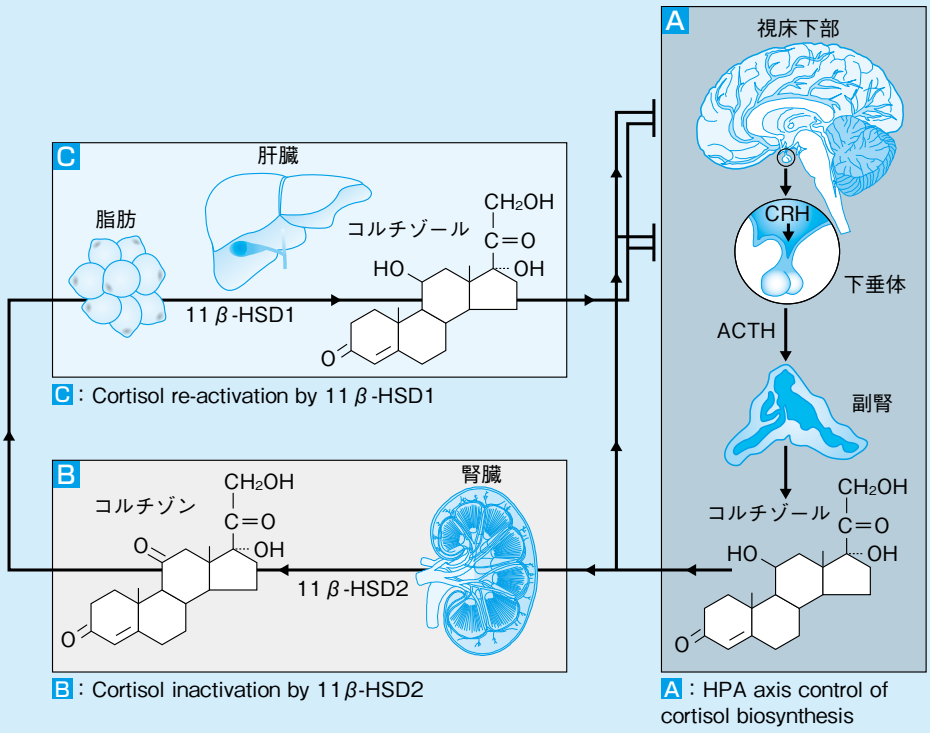
グルココルチコイドは，急性期には主に異化作用を示し，慢性期には主に同化作用を示す．すなわち，急性ストレスで分泌されるコルチゾールは，脂質分解作用（リポリーシス）を有し，糖質，脂質，アミノ酸のミトコンドリア利用を亢進する（異化作用）．一方，グルココルチコイドの慢性的過剰状態であるクッシング症候群では，中心性肥満すなわち脂質蓄積が起こる（同化作用）．①クッシング症候群，②ステロイド製剤，③メタボリックシンドロームでは，グルココルチコイド作用の過剰が関与する脂質代謝異常がみられる．

Key Words：

メタボリックシンドローム□クッシング症候群□ステロイド製剤□リポリーシス

はじめに

コルチゾール（cortisol）は，副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイド（糖質コルチコイド）の一種で，糖質代謝のみならず，脂質および蛋白質代謝，核酸といった代謝調節を司る．コルチゾールの前駆物質コルチゾンは，コレステロールからプレグネノロン（pregnenolone）を経て生合成される．プレグネノロンは，プロゲステロン，コルチコイド，アンドロゲン，およびエストロゲンのステロイド生成にかかわるプロホルモンである．コルチゾンは，アドレナリンとともに，ストレスに対して反応する際に放出される循環調節ホルモンで，血圧を上昇させ，生体を闘争または逃避反応（fight or flight response）に備えさせる．これらグルココルチコイドの欠乏は，ショック・塩喪失など生命危機に直結する一方，過剰となればクッシング徴候と称するさまざまな弊害をきたす．コルチゾンは生理活生の弱い不活性型で，11-β-ステロイド脱水素酵素により11位のケトン基がヒドロキシル化されて，活性型であるコルチゾール（ヒドロコルチゾンともいう）になる．糖質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，コルチゾンの寄与はおよそ5％である．本稿では，コルチゾールと脂質代謝の関係について概説する．まず，グルココルチコイドの脂質代謝に及ぼす作用メカニズムを述べ，続いてグルココルチコイド作用の過剰が問題となる，①



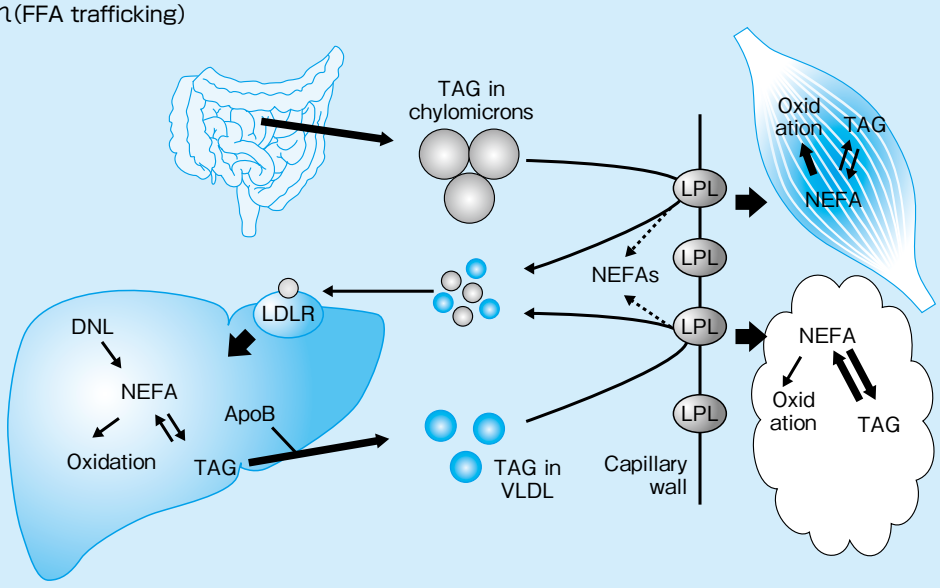
図❶　副腎におけるコルチゾール生合成と組織特異的受容体前コルチゾール代謝

クッシング症候群，②ステロイド製剤，③メタボリックシンドロームについて述べる．

グルココルチコイドの脂質代謝に及ぼす作用メカニズム

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❶）[1]．副腎から分泌されたコルチゾールは，腎集合管などで，11β-水酸化ステロイド脱水素酵素（11β-hydroxysteroid dehydrogenase；11β-HSD）2型（11β-HSD2）によりコルチゾンに不活性化される[2]．一方，不活性型コルチゾンは肝臓，脂肪組織で，11β-HSD1型およびヘキソース6リン酸脱水素酵素（H6PDH）により再活性化される（組織特異的受容体前グルココルチコイド活性）[2]．グルココルチコイド作用は，活性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．内因性あるいは外因性のグルココルチコイドは，他のステロイドホルモンと同様に，標的器官の細胞内に拡散したのち，細胞質または核に存在するグルココルチコイド受容体（GRまたは2型コルチコステロイド受容体）に結合する．その後核内に移行し，標的遺伝子と結合して転写制御を行う．GRは，全身組織に広く分布するが，ミネラロコルチコイド受容体（MR）は，遠位尿細管，大腸，汗腺といった組織にのみ分布する．組織特異的受容体前グルココルチコ

A 脂肪酸の流れ（FFA trafficking）



B グルココルチコイド作用

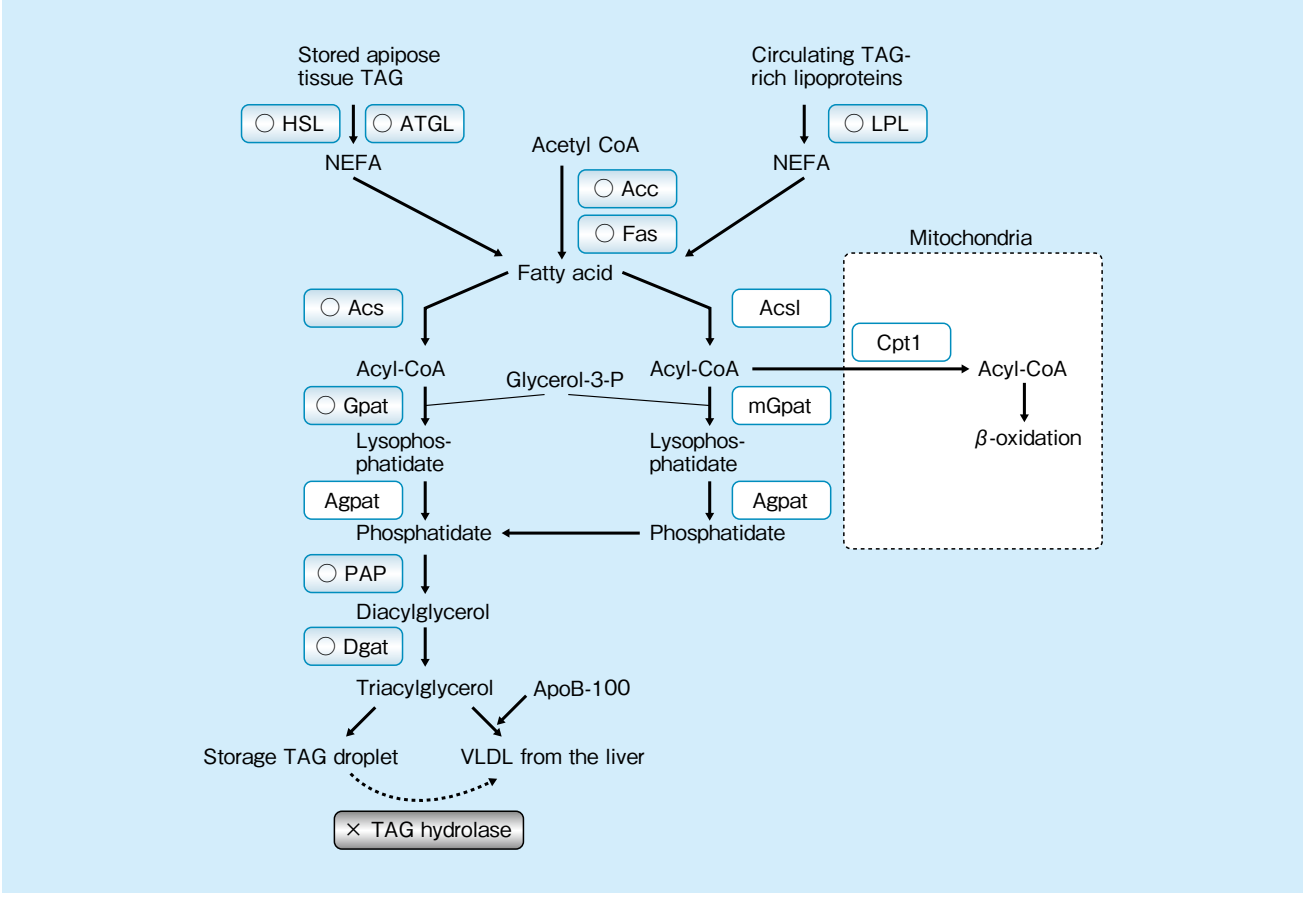
	In vitro	*In vivo* in humans		
		Acute	Chronic	11 β -HSD1 inhibition
Lipolysis Adipose	↑（Baxter & Forsham 1972, Slavin et al. 1994, Villena et al. 2004）	↑（Divertie et al. 1991）	↑（Gravholt et al. 2002, Krsek et al. 2006）, ↔（Saunders et al. 1980, Miyoshi et al. 1988）, ↓（Birkenhager et al. 1976）	↓（Berthiaume et al. 2007）
Intravascular	↑（Rebuffé-Scrive et al. 1988, Appel & Fried 1992, Fried et al. 1993）	↑（Samra et al. 1996a）	? ↑	↔ In adipose ↑ in muscle（Berthiaume et al. 2007）
De novo lipogenesis	↑（Williams & Berdanier 1982）,（Hillgartner et al. 1995, Wang et al. 2004）	Unknown	Unknown	↓ In adipose ↔ in liver（Berthiaume et al. 2007）
Oxidation	? ↑（Short et al. 2004）, ↓（Letteron et al. 1997）	↑（Djurhuus et al. 2002）	↔（Burt et al. 2006, 2007）	↑（Berthiaume et al. 2007）
VLDL export	↑（Wang et al. 1995）	Unknown	↑（Taskinen et al. 1983）	↓（Berthiaume et al. 2007）

図❷　脂肪酸の流れ（FFA trafficking）とグルココルチコイド作用

（文献４より引用改変）

イド代謝が，組織におけるグルココルチコイド活性を決定する．例えば，MR分布組織では，11 β -HSD2が活性型コルチゾールを不活性型コルチゾンに代謝することでグルココルチコイド活性を抑制し，GR分布組織では，逆に11 β -HSD1で活性化される．

グルココルチコイドは，急性期（低インスリン状態）には，



図❸　グルココルチコイドの脂肪酸代謝関連酵素に及ぼす作用

○：グルココルチコイドで活性化
×：グルココルチコイドで非活性化

（文献４より引用改変）

主に異化作用を示し，慢性期（高インスリン状態）には主に同化作用を示すとされる[3]．すなわち，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（リポリーシス）を有し，糖質，脂質，アミノ酸のミトコンドリア利用を亢進する（異化作用）（図❷）．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）．このメカニズムは複雑である．

GRは生体内に広く分布するが，脂質代謝では，肝臓と脂肪組織が重要である．図❸に，グルココルチコイドの脂肪酸代謝関連酵素に及ぼす作用を示した[4]．グルココルチコイドは，VLDL，LDL，HDLのいずれも増加させる．グルココルチコイドには，インスリン分泌，インスリン作用を修飾しインスリン抵抗性を示す作用があり[3]，種々の程度に酵素活性に影響している．

VLDL増加の機序：脂肪組織からの脂肪動員亢進により脂

表　グルココルチコイド使用例における脂質プロファイル

Lipid/analysis	Age < 60 years			Age ≥ 60 years		
	GCs (n = 76)	No GCs (n = 10,201)	Difference (95% CI)	GCs (n = 81)	No GCs (n = 4,646)	Difference (95% CI)
HDL-C, mg/dL						
Crude	49.8	50.5	−0.7 (−5.4, 4.0)	59.1	51.4	7.6 (2.1, 13.2)
Age-adjusted	49.9	50.6	−0.6 (−5.3, 4.0)	59.0	51.5	7.5 (2.0, 13.0)
Multivariate	49.7	51.2	−1.5 (−5.4, 2.5)	60.2	51.2	9.0 (3.9, 14.1)
Total cholesterol, mg/dL						
Crude	207.0	198.6	8.4 (−10.8, 27.6)	230.7	224.0	6.6 (−4.0, 17.3)
Age-adjusted	201.5	198.0	3.5 (−14.1, 21.1)	230.9	223.5	7.5 (−3.4, 18.3)
Multivariate	201.0	198.0	3.1 (−14.4, 20.5)	228.8	220.9	7.9 (−2.7, 18.4)
Total cholesterol: HDL-C						
Crude	4.5	4.3	0.2 (−0.3, 0.7)	4.2	4.8	−0.6 (−0.9, −0.3)
Age-adjusted	4.3	4.3	0.1 (−0.4, 0.5)	4.2	4.8	−0.5 (−0.8, −0.2)
Multivariate	4.3	4.3	0.1 (−0.3, 0.5)	4.1	4.7	−0.6 (−0.9, −0.3)

Multivariate analyses were adjusted for age, sex, race/ethnicity, education (years attending school), smoking status (current, former, never), body mass index, alcohol consumption (number of drinks per month), physical activity (5 categories), energy fraction from protein and carbohydrates, and total energy intake. GCs = glucocorticoids; 95% CI = 95% confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol

肪酸放出，肝臓において中性脂肪合成に利用され，VLDLの合成・分泌が亢進することがあげられる．脂肪細胞においては，インスリン存在下にリポ蛋白リパーゼ(LPL)発現を高めてLPL合成を促進する．ただしグルココルチコイドによるインスリン抵抗性はLPL活性の低下作用もあり，総和としてLPL活性が低下する場合もある．ストレスホルモンであるカテコラミン，グルカゴン，ACTHは，ホルモン感受性リパーゼ(HSL)を活性化させ，トリグリセライドの分解を促進し遊離脂肪酸とグリセロールを産生させ血中に放出させるが，グルココルチコイドにはHSLの作用を間接的に高める効果がある(permissive effect)．グルココルチコイドは，肝臓でトリグリセライド合成酵素であるACS，GPAT，PAP，DGAT活性を亢進し(略は図❸参照)トリグリセライド分解酵素であるアシルCoAデヒドロゲナーゼを抑制する．これにより，VLDL産生が増加する．また，グルココルチコイドは，脂肪酸合成の律速酵素であるアセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)，FASの活性を亢進し，アセチルCoAからの脂肪酸合成を増加させる[4]．糖質コルチコイドによる，食欲亢進，摂取エネルギー過剰が，脂肪酸基質を増加させる機序もある．

LDL増加の機序：機序として，①VLDL産生増加に伴う間接的産生増加，②肝臓でのLDLレセプターの活性低下によるLDL異化低下，③HMG-CoA還元酵素活性化亢進によるコレステロール合成増加が，想定される．

HDL増加の機序：VLDLのトリグリセライドがLPLによって加水分解される過程でリン脂質が増加し，それがHDLと結合してHDL産生を高めているとされる．

クッシング症候群と脂質代謝異常

クッシング症候群では，耐糖能異常が多い．グルココルチコイドによる糖新生亢進作用と，中心性肥満によるインスリン抵抗性あるいはインスリン分泌，インスリン作用に対する抑制作用が，主な原因とされる．脂質代謝異常は，内臓脂肪増加，インスリン抵抗性と関連して現れ動脈硬化

性疾患発症リスクを高めると考えられる．

これらの心臓血管病発症リスクは，クッシング症候群の治療でも完全に消失せず，治療後も継続するとされる．イタリアからの報告で，クッシング症候群（25例）は，性・年齢，BMIをマッチさせた対照群と比べ，WHR，血圧，LDLコレステロール，血糖，空腹時および負荷後インスリン，プラーク陽性率，IMTが大きく，治療後1年でもLDLコレステロール，負荷後インスリン，プラーク陽性率，IMTは正常化しなかったという[5]．

グルココルチコイド製剤（ステロイド薬）による脂質代謝異常

膠原病，関節リウマチ，気管支喘息，腎移植後など，免疫性疾患，炎症性疾患の治療に用いられる「ステロイド」は，ステロイドホルモンを配合した薬品（ステロイド薬）で多くの場合，糖質コルチコイドおよびその改変型が用いられる．グルココルチコイドの長期投与により，Ⅱa，Ⅱb，Ⅳ型の高脂血症をきたすことが多く，リポ蛋白分画では，VLDLとLDL，特にVLDL増加が顕著とされてきた．一方，米国民15,004名でグルココルチコイド使用例を調査した報告（Third National Health and Nutrition Examination Survey；NHANES-Ⅲ）では，グルココルチコイド使用例による脂質プロファイルは年齢で異なるとした（60歳以上で調査対象の1.7％，60歳以下で0.9％がグルココルチコイド使用）[6]（表）．60歳以下の使用例は，HDLコレステロール，総コレステロールとも，非使用例と比較して差がなく，60歳以上の使用例は，HDLコレステロール9.0mg/dL，総コレステロール7.9mg/dLといずれも高く，TC/HDL比はむしろ低かった．この影響は，吸入グルココルチコイド，経口グルココルチコイド，プレドニゾロンの順に大きかった．グルココルチコイド使用例は，アポA-Ⅰ増加，アポA-Ⅰ/アポB比の低下がみられた．以上より，報告ではグルココルチコイド使用による，脂質代謝への悪影響は少ないと結論している．グルココルチコイドによるインスリン抵抗性とは逆に，グルココルチコイド使用によるACTH産生抑制が，脂質代謝に好影響（LDL低下，中性脂肪低下，HDL増加）を及ぼすため相殺されている可能性を示唆している[7]．

グルココルチコイド使用例では，クッシング症候群と同様に，虚血性心疾患，脳卒中，心不全，心房細動，全死亡が多い．68,781名のグルココルチコイド使用例と82,202名の非使用例を前向きに比較した調査では，心臓血管イベント発症リスクは，高用量群（プレドニゾロン換算7.5mg/日以上）で，相対リスク2.56倍，絶対リスクは，非使用例17イベント/千人年に対して，低用量で5，中等用量で10，高用量群59イベント/千人年増えるとした[8]．このような心臓血管イベント発症の増加は，グルココルチコイド使用例における脂質プロファイルと矛盾している．グルココルチコイド使用例では，5-10mgプレドニゾロン換算で，2年間で4～8％体重が増加し，インスリン抵抗性，糖尿病発症とも関係する．脂質代謝を含めた機序の解明が待たれる．

メタボリックシンドロームにおけるコルチゾール活性化と脂質代謝異常

肥満モデル動物の脂肪組織において11β-HSD1の発現・活性が亢進し，ヒトにおいても脂肪組織の11β-HSD1活性と肥満度やHOMA-IRなどインスリン抵抗性指標との間に良好な相関が認められる[9,10]．11β-HSD1過剰発現マウスは，内臓脂肪増加とともに，インスリン抵抗性，脂質異常症をきたすこと，逆にノックアウトマウス（11β-HSD1Koマウス）は，高脂肪食でもインスリン抵抗性をきたさないことが示されている[11,12]．11β-HSD1および11β-HSD2の活性が，肝臓での脂質代謝を制御している可能性がある（別稿益崎論文を参照）[13]．

おわりに

グルココルチコイドの脂質代謝に及ぼす作用メカニズムと，グルココルチコイド作用の過剰が問題となる，①クッシング症候群，②ステロイド製剤，③メタボリックシンドロームについて述べた．グルココルチコイドは，脂質代謝に大きな影響をきたすが，多彩な作用メカニズムを有するために分析が十分に行われていない．グルココルチコイド作用過剰による心臓血管イベント発症リスクの機序の解明が待たれる．

■文　献

1) Walker BR, Seckl JR: Cortisol metabolism. In: Bjorntorp P ed. International Textbook of Obesity. John Wiley and Sons, UK, Chichester, 241–268, 2001
2) Hollis G, Huber R: 11 β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **13** (1): 1-6, 2011
3) Andrews RC, Walker BR: Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* **96** (5): 513-523, 1999
4) Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR: Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol* **197** (2): 189-204, 2008
5) Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S et al: Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab* **88** (6): 2527-2533, 2003
6) Choi HK, Seeger JD: Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* **53** (4): 528-535, 2005
7) Berg AL, Nilsson-Ehle P: ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney Int* **50** (2): 538-542, 1996
8) Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* **141** (10): 764-770, 2004
9) Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ et al: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* **25** (5): 831-866, 2004
10) 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** (2): 560-563, 2000
11) Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K et al: Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* **94** (8): 2692-2701, 2009
12) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* **294** (5549): 2166-2170, 2001
13) Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H et al: Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* **53** (4): 931-938, 2004