4. 脂質・糖代謝異常における11 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1（11β-HSD1）の役割

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

同　内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）講師
屋比久浩市

同　内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）
小塚智沙代

Summary

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いる．細胞内グルココルチコイド活性化を担う酵素，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，インスリン抵抗性や脂質・糖代謝パラメーターの悪化と相関する．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脂肪組織機能異常を引き起こす．脂肪組織における11β-HSD1発現はPPARγによって強力に抑制されることから，チアゾリジン誘導体がもたらす脂質・糖代謝改善作用や異所性脂質軽減効果の一翼を担う分子であり，過栄養とストレスで活性化される生活習慣病誘導因子と捉えることができる．欧州や米国における最近の11β-HSD1阻害剤の臨床試験では，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，新規創薬の標的として期待を集めている．

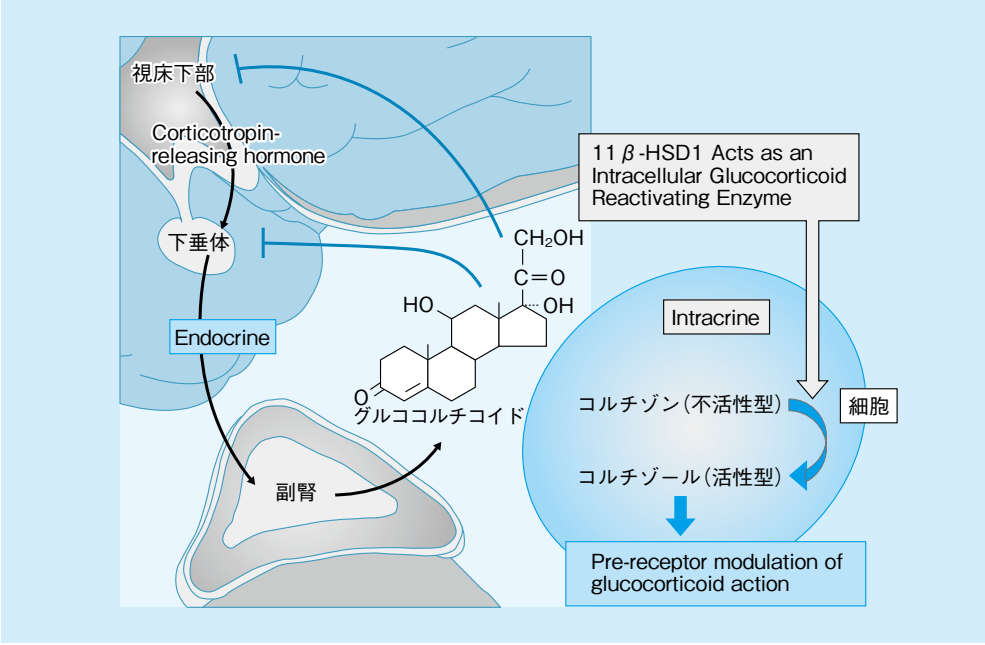
Key Words：

11β-HSD1□細胞内グルココルチコイド活性化酵素□肥満症□糖尿病□新規創薬

11β-HSD1の病態的意義

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知られている．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）拮抗薬を投与すると一連の代謝異常が改善する[1]．血中コルチゾール濃度は主に視床下部-下垂体-副腎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，11 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1（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[2]．大部分の細胞では11β-HSD1と11β-HSD2が共存するが，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，細胞ごとにグルココルチコイドの作用強度を微調整するシステムである（図❶）．

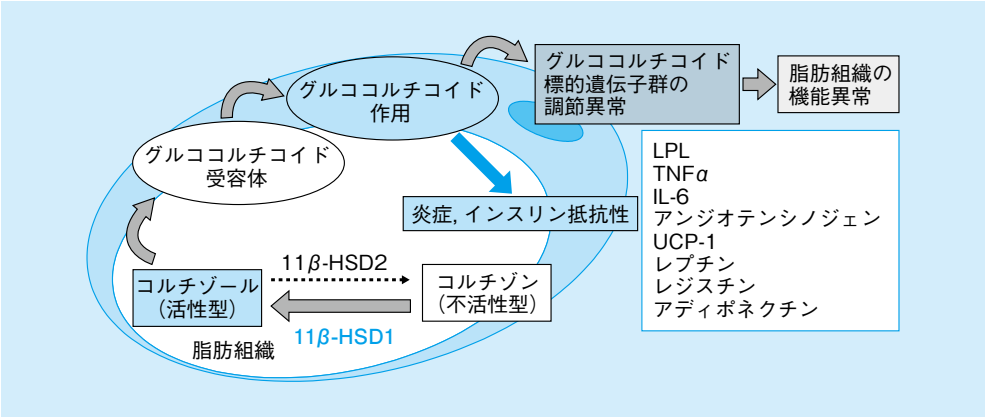
11β-HSD2の遺伝的欠損，あるいは薬剤による後天的な11β-HSD2抑制の結果，不活性化できなかったグルココルチコイドが腎集合管におけるミネラロコルチコイド受容体（MR）を占拠し，ミネラロコルチコイド過剰症に似た症候（高血圧，低カリウム血症）を引き起こす．この病態はsyndrome of apparent mineralocorticoid excess（AME）



図❶　全身のグルココルチコイド作用の調節と細胞局所における細胞内グルココルチコイド活性化機構

として知られている[3]．最近，GRとMRのシグナル・クロストークが肥満症の病態形成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ロコルチコイドの100～1,000倍であり，グルココルチコイドはMRに対してミネラロコルチコイドの10倍の親和性を示す．また，脂肪細胞や血管構成細胞のような非上皮細胞ではもともと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もたない自動車のごとく，グルココルチコイド作用は増強の一途をたどる（図❷）．遺伝子進化の過程で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活性化が肥満症の病態に関与する可能性が高い．例えば，脂肪細胞にはMRが豊富に発現しており，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11β-HSD1が上昇するメカニズムにはいまだ不明点も多いが，11β-HSD1遺伝子多型の検討や一卵性双生児肥満の検討[6]から，遺伝的背景よりはむしろ環境因子（栄養やストレス環境の変化による酵素活性の調節機構）によって規定されている部分が大きいことが示されている．従来，11β-HSD1非選択的阻害剤である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[2]．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[7]，欧州や米国における最近の11β-HSD1阻害剤の臨床試験では，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，新規創薬の標的として期待を集めている．



図❷　脂肪組織機能異常における11β-HSD1の意義

グルココルチコイド作用過剰と脂肪組織機能

内臓脂肪組織の過剰蓄積がもたらす代謝異常は蓄積した内臓脂肪量よりむしろ脂肪組織機能異常の程度が鍵を握る[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下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を与える分子であり，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PPARγ両者の交差点に位置する分子としても重要である．

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加え，脂質異常症，インスリン抵抗性，高血圧，脂肪肝を伴う[10, 11]．トランスジェニックマウスの脂肪組織ではグルココルチコイド標的遺伝子であるLPL，レプチン，アンジオテンシノジェン，TNFα，UCP-1，アディポネクチンの発現が変動していた．一方，11β-HSD1全身性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，糖尿病を発症しない[12, 13]．ノックアウトマウスの肝臓では脂肪異化に関与する分子群（carnitine palmitoyltransferase-1；CPT-1，acyl-CoA oxidase；ACO，uncoupling protein-2；UCP-2），さらに，これらを上流で制御するPPARαの発現が増加しており血中トリグリセライドの低下・HDLコレステロールの上昇が観察された．高脂肪食負荷や*ob*/*ob*マウスとの交配でも内臓脂肪組織の蓄積が選択的に抑制され，糖尿病・脂質異常症，肥満の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）でも高脂肪食による脂質・糖代謝異常が完全に阻止できる[14]．一方，アポEプロモーターで肝臓特異的に11β-HSD1を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは肝グルココルチコイド作用が増強し，PEPCKやLXRαの亢進による糖新生や脂肪酸合成の促進，そして脂肪肝や耐糖能異常が惹起され，肝臓からのアンジオテンシノジェン産生過剰により著しい血圧上昇をきたす[15]．

ストレス肥満と脂肪組織のグルココルチコイド作用過剰

ヒトにおいても脂肪組織における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，主要なメタボリックパラメーター，インスリン抵抗性指標と正相関を示す．11β-HSD1の活性化には補因子となる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（G6PD），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のreductase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した[16]．過栄養（高血糖）で活性化されるペントース・リン酸経路から供給されるNADPHは肥満脂肪組織における11β-HSD1活性化要因のひとつと考えられている[17]．

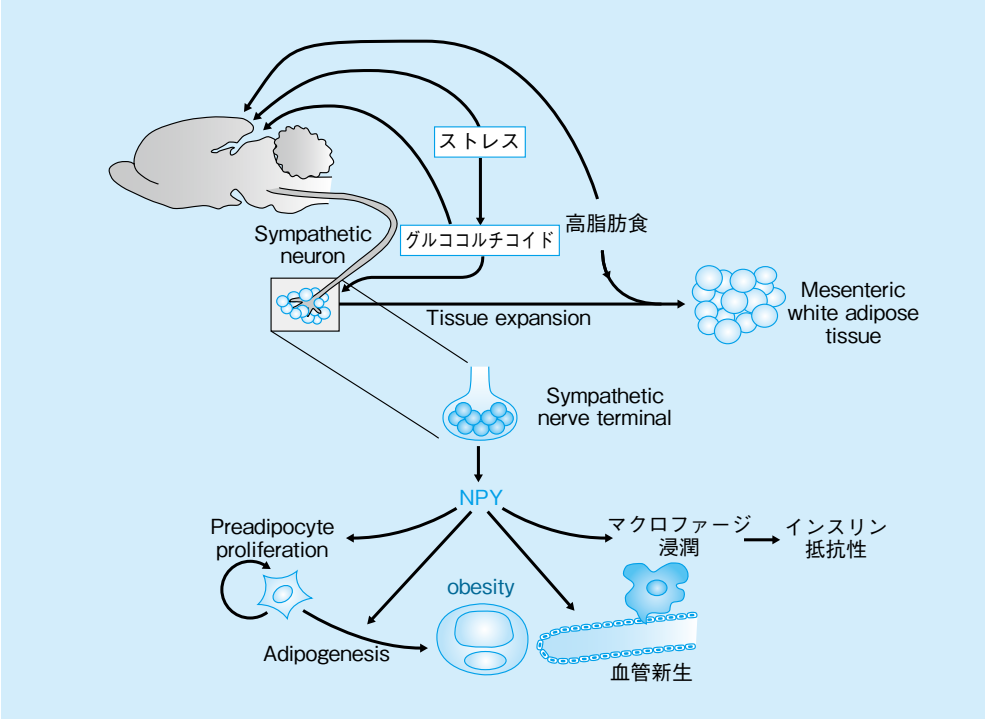
近年，ストレスに反応して交感神経終末から分泌される神経ペプチドY（NPY）が脂肪組織に発現するNPY2型受容体（NPY2R）の発現を増強し，NPY2Rを介してグルココルチコイド依存的に肥満することが注目されている[18]．ストレスが減量困難性を招来することは臨床的によく経験されるが，そのメカニズムにはいまだ不明点が多い．この論文では寒冷暴露や闘争的マウスとの雑居など，ストレス過剰な飼育環境では高脂肪食による体重増加が対照の3倍に増大し，脂肪組織11β-HSD1活性や脂肪組織グルココルチコイド濃度が上昇すること，脂肪組織のNPYやNPY受容体の発現が上昇することが示されている．グルココルチコイド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，ストレスによる肥満感受性を高める（図❸）．脂肪組織NPY-NPY2R系に対するインパクトは11β-HSD1阻害剤の効果として重要であり，ヒトにおける臨床的意義の解明が待たれる．

脂肪組織11β-HSD1は生活習慣病の増悪因子である過栄養とストレスによって暴走する．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例もあれば高用量を用いてもこのような代謝異常が起こらないケースもある．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する[2,3]．細胞内で個々の細胞に対するグルココルチコイド作用強度を調節している11β-HSD1はグルココルチコイド作用の多様性にかかわる分子でもあり，過栄養・ストレス過剰・運動不足の環境では肥満感受性因子として振舞っている．

11β-HSD1阻害剤への期待

低分子の11β-HSD1特異的阻害物質が肥満症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，欧州や米国で複数の臨床試験が進行中である．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アポEノックアウトマウスの動脈硬化プラーク病変に対しても著明な改善効果を示している[19]．興味深いことに，この阻害化合物による脂質異常症改善効果は比較的軽度であり，高脂血症の改善に因らない血管壁への直接的効果の可能性も示唆されている．11β-HSD1は血管内皮細胞や平滑筋細胞にも発現しており，特に動脈硬化巣において11β-HSD1の発現が亢進している[19]．

肥満脂肪組織には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[20]．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[21]，11β-HSD1が脂肪毒性の分子基盤のひとつであるセラミドシグナルと相互作用をすること[22]をはじめ，11β-HSD1が酸化ストレスや炎症シグナルの増強にも関与することがわかってきた．また，肥満脂肪組織における病態的意義が長い間，不明であった前駆



図❸　ストレス誘導性肥満の分子メカニズム

脂肪細胞は炎症刺激を受け取ると脂肪細胞分化能が障害され，マクロファージ的な形質を獲得することが知られている[23]．炎症を抑制するグルココルチコイドを細胞の中で再活性化する酵素，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解釈に混乱を招くかもしれない．しかし，クッシング症候群やステロイド薬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[24]，11β-HSD1阻害剤は動脈硬化巣血管平滑筋からの炎症性ケモカインの産生を減少させることがわかってきた[19]．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，むしろ抗炎症的に働いており，11β-HSD1シグナルは組織ストレス応答として炎症・免疫担当細胞をよび集める役割を担っている[25]．

11β-HSD1非選択的阻害剤であるcarbenoxoloneのヒトへの投与がインスリン抵抗性を改善し，認知機能も向上させることが報告されている[26]．近年，糖尿病において頻度が高い認知機能の障害と視床下部-下垂体-副腎軸の関連が注目されている．ストレプトゾトシン糖尿病ラットやdb/dbマウスを用いた実験では高コルチコステロン血症が海馬を障害し，アポトーシスを促進し，記憶，シナプス可塑性や神経再生を悪化させるが，副腎摘出術で高コルチコステロン血症を是正するとこれらの障害が回復した[27]．海馬は11β-HSD1の高発現部位であり，11β-HSD1選択的阻害剤が認知機能障害の改善にも応用される可能性を示している[2]．

■文　献

1) Chu JW, Matthias DF, Belanoff J et al: Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* **86** (8): 3568-3573, 2001
2) Walker BR: Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning. *Proc Nutr Soc* **66** (1): 1-8, 2007
3) Morton NM, Seckl JR: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front Horm Res* **36**: 146-164, 2008
4) Hu X, Funder JW: The evolution of mineralocorticoid receptors. *Mol Endocrinol* **20** (7): 1471-1478, 2006
5) Caprio M, Fève B, Claës A et al: Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* **21** (9): 2185-2194, 2007
6) Kannisto K, Pietiläinen 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* **89** (9): 4414-4421, 2004
7) Hale C, Wang M: Development of 11beta-HSD1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Mini Rev Med Chem* **8** (7): 702-710, 2008
8) Matsuzawa Y: Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **3** (1): 35-42, 2006
9) Montague CT, O'Rahilly S: The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* **49** (6): 883-888, 2000
10) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* **294** (5549): 2166-2170, 2001
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* **112** (1): 83-90, 2003
12) 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
13) Morton NM, Holmes MC, Fiévet C et al: Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J Biol Chem* **276** (44): 41293-41300, 2001
14) Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H et al: Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes* **54** (4): 1023-1031, 2005
15) Paterson JM, Morton NM, Fievet C et al: Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** (18): 7088-7093, 2004
16) Bujalska IJ, Hewitt KN, Hauton D et al: Lack of hexose-6-phosphate dehydrogenase impairs lipid mobilization from mouse adipose tissue. *Endocrinology* **149** (5): 2584-2591, 2008
17) Tomlinson JW, Stewart PM: Mechanisms of disease: Selective inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a novel treatment for the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **1** (2): 92-99, 2005
18) 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* **13** (7): 803-811, 2007
19) Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K et al: 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* **202** (4): 517-527, 2005
20) Grundy SM: Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* **5** (4): 295-309, 2006
21) Ishii T, Masuzaki H, Tanaka T et al: Augmentation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in LPS-activated J774.1 macrophages--role of 11beta-HSD1 in pro-inflammatory properties in macrophages. *FEBS Lett* **581** (3): 349-354, 2007

22) Arai N, Masuzaki H, Tanaka T et al: Ceramide and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase are two novel regulators of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity in cultured preadipocytes. *Endocrinology* **148** (11): 5268-5277, 2007
23) De Sousa Peixoto RA, Turban S, Battle JH et al: Preadipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is a keto-reductase and contributes to diet-induced visceral obesity in vivo. *Endocrinology* **149** (4): 1861-1868, 2008
24) Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* **141** (10): 764-770, 2004
25) Chapman KE, Seckl JR: 11beta-HSD1, inflammation, metabolic disease and age-related cognitive (dys) function. *Neurochem Res* **33** (4): 624-636, 2008
26) Sandeep TC, Yau JL, MacLullich AM et al: 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** (17): 6734-6739, 2004
27) Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG et al: Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* **11** (3): 309-317, 2008