

10. アルドステロン症における脂質代謝異常の特徴

社会医療法人友愛会 豊見城中央病院
糖尿病・生活習慣病センター センター長
比嘉 盛丈

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

[Summary]

脂質異常症は原発性と続発性に分類されるが、いずれも環境因子から大きな影響を受ける。続発性脂質異常症はメタボリックシンドローム(MetS)のひとつのリスクという形で発症することも多い。内臓脂肪細胞にはミネラルコルチコイドレセプター(MR)をはじめ、グルココルチコイドレセプター(GR)、レニンレセプター、AT1レセプターなどが存在しており、血中アルドステロン(Ald)は内臓脂肪細胞、血管内皮細胞や交感神経系など全身各種臓器に発現するMRを介した作用を通して、血圧や水・電解質代謝の調節のみならず、脂質代謝異常症や動脈硬化性疾患の発症へ多面的にかかわっている。

Key Words:

アルドステロン □ ミネラルコルチコイドレセプター □
グルココルチコイドレセプター □
メタボリックシンドローム

アルドステロン作用の多様性

アルドステロン(Ald)の主作用は、腎遠位尿細管、集合管および腸管の上皮細胞に存在するミネラルコルチコイドレセプター(MR)へ結合して上皮性Na⁺チャネルおよびNa⁺-K⁺-ATPaseを活性化することによって、Naの再吸収を促進し、血圧を上昇させることである。MRは腎や腸管以外にも心血管系や脂肪組織、筋肉、脳に発現しており、そのMR作用を介して糖脂質代謝異常やMetSの病態形成に関与することがわかってきた。また、マクロファージに発現するMRは血管内皮機能障害やプラーク形成に関与し、動脈硬化性疾患の発症に関与している。

脂肪細胞分化におけるMR作用

MRがアルドステロン誘導性あるいはグルココルチコイド誘導性の脂肪細胞分化を仲介している。ドロスピレノン(DRSP)は合成された抗アルドステロン薬であり、3T3-L1細胞株や3T3-F442A株への投与は用量依存性に成熟脂肪細胞への分化や細胞内中性脂肪蓄積を抑制した。同薬は、ヒトの内臓脂肪や皮下脂肪から採取した初代前脂肪細胞株から成熟脂肪細胞への分化も抑制した。これらの効果はMR依存性であり、グルココルチコイド、アンドロゲン、

プロゲステロンのいずれのレセプターも関与していなかった¹⁾。

MR シグナルと GR シグナルのクロストーク

MetS患者の内臓脂肪細胞ではその変質に伴い、さまざまなアディポサイトカインにおいて正常な分泌パターンが破綻している。アディポステロイドの過剰な活性化はパラクライン的に「脂肪細胞機能異常症」へかかわっており^{2, 3)}、それによってMetS病態の悪循環を形成している可能性がある。

活性化型グルココルチコイドは副腎のみならず、さまざまな組織、細胞の中において 11β -HSD1の働きによって不活性な前駆体から産生されている。aP2プロモーターの支配下で脂肪組織のみに 11β -HSD1を過剰発現させたトランスジェニックマウス(aP2 HSD1マウス)では、特に腸間膜脂肪組織重量が野生型の3倍以上となっており、内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性、高脂血症、高血圧、脂肪肝など、ヒトのMetSで現れる主要な徴候が観察される^{4, 5)}。また、このマウスでは循環血中のグルココルチコイド濃度は正常だが、門脈血中の濃度が約3倍であり、脂肪組織のみならず肝臓での過剰なグルココルチコイドの流入がさまざまな代謝異常の原因になっていた可能性が考えられた⁴⁾。過剰に産生されたグルココルチコイドはMRを介した作用によっても病態形成に関与する。Guoらは、肥満マウスの内臓脂肪を用いて脂肪細胞マーカーやアディポサイトカインの発現パターンを検討したところ、MetSでみられるアディポネクチンやperoxisome proliferators-activated receptor γ (PPAR- γ)の発現低下や、tumor necrosis factor α (TNF- α)、plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、レプチンの発現増加が、Aldブロッカーであるエブレレノンの投与によって正常化していた⁶⁾。

MetSの病態形成には脂肪毒性が関与する。内臓型肥満

者ではその脂肪細胞が大型脂肪細胞に分化して長鎖脂肪酸(LCFA)を血中へ過剰に分泌する。LCFAはグルコース同様に細胞のエネルギー源であると同時にさまざまな細胞内シグナルメディエーターであり、肝臓、筋肉、脂肪といったインスリン感受性臓器内に蓄積した中性脂肪から産生されてインスリン受容体シグナルを阻害し、細胞死(apoptosis)や機能障害(lipototoxicity)にかかわってくる^{7, 8)}。機能障害に陥った肝臓、筋肉、脂肪といったインスリン感受性臓器はインスリン抵抗性の状態にあるため、MetSでは高インスリン血症となる。高インスリン血症は、腎臓での水・ナトリウム再吸収亢進と交感神経活性亢進をもたらす血圧上昇に働く。さらに血管内皮細胞や血管平滑筋細胞のインスリン様成長因子-1受容体を介した作用によって直接的にアンジオテンシン産生亢進、ACE活性亢進に作用するため、MetSではRAS系が亢進している。

原発性アルドステロン症とMetSとの関連

Falloらは、原発性アルドステロン症者(PA)と本態性高血圧症者(EHT)との間でMetSの頻度を比較した。その頻度はPAで41.1%、EHTで29.6%とPAが高く、またPAでは血中中性脂肪値がより高値だった⁹⁾。また彼らは、PAが低レニン性EHTよりも低アディポネクチン血症を呈し、インスリン感受性が低いことを観察した¹⁰⁾。Iacobellisらは、PA、MetSを有するEHT (MetS+)、有さないEHT (MetS-)、健常者の4群で比較を行い、血中Aldの増加は血中レジスチンの増加と正相関することを見出した¹¹⁾。Ronconiらは、PAはEHTよりも高率にMetSを発症しており、遺伝子型45G/G + G/TがMetSの合併症に対して保護的であり、遺伝子型276T/TがMetSのプロフィールを悪化させると報告した¹²⁾。とりわけ血中Aldと脂質代謝異常に着目した報告としては、Goodfriendらは血中Ald値とHDL-C値との間に強い負の相関があり、TG値とは正の相関を見出した¹³⁾。Somlóováらは原発性アルドステ

ロン症をアルドステロン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症(IHA)とに細分化した上で、EHT, APA, IHAの3群間で比較した。その結果、MetSの発症率、Body Mass Index (BMI)、血清TG値のいずれにおいても、EHT群とIHA群の両者はAPA群よりも有意に高かった(表)¹⁴⁾。

MRシグナルと動脈硬化症

MRの活性化は炎症や動脈硬化の誘発に関与し、動脈硬化モデル動物の動脈硬化をさらに悪化させる。高コレステロール血症モデルウサギの大動脈弁にはAldレセプターが存在し、Aldブロッカーであるエプレレノンによって、高脂肪食によって誘導される大動脈弁石灰化は選択的に抑制された¹⁵⁾。11β-HSD2は、ミネラルコルチコイド標的組織でグルココルチコイド活性を抑制することによって不適切なMRの活性化を予防する。アポリポ蛋白Eノックアウトマウス[ApoE(-/-)]では、生後3ヵ月では動脈硬化性病変がみられないのに対し、ApoE(-/-)/11β-HSD2(-/-)ダブルノックアウトマウスでは同月齢で動脈硬化

性病変が多発しており、動脈分岐部の病変内には脂質が蓄積し、マクロファージが浸潤し、コラーゲンの少ないソフトプラーク化していた。また、MR拮抗薬エプレレノンの投与によって、血圧を変えることなく、マクロファージの浸潤を減少させ、コラーゲンや血管平滑筋の減少は抑制された。これらの結果から、11β-HSD2作用の消失は著しい動脈硬化惹起性になること、さらにその作用にはMRの活性化が関与していることがわかった¹⁶⁾。

MRシグナルと精神疾患

われわれはPAの診断で病側副腎を摘出したところ、うつ病(DD)とパニック障害(PD)の両者が著しく改善した症例を経験した(第283回日本内科学会九州地方会、第83回日本内分泌学会学術総会)。そのような経験からPAの発症に伴ってDD、全般性不安障害(GAD)、PDを発症している症例が存在するという仮説を立てて、同様の精神障害を有する症例に対してPAに関するスクリーニングを実施したところ、8例全例にPAの存在が確認された。さらに、

表 PAの病態別に比較した脂質代謝異常

| variable | EHT values | APA values | IHA values |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| SEX, MEN % | 51.1 [†] | 42.0 [§] | 72.0 ^{†,§} |
| Age at PA diagnosis, year | 49.85 ± 11.7 | 49.46 ± 9.92 | 50.52 ± 6.73 |
| BMI, kg m ⁻² | 28.74 ± 4.63 | 27.27 ± 4.73 [§] | 30.16 ± 4.09 [§] |
| Hyperlipidemia, % | 44.40 [*] | 16.00 ^{*,§} | 34.00 [§] |
| Plasma Aldosterone, ng L ⁻¹ | 220.08 ± 174.98 ^{*,†} | 789.65 ± 472.93 ^{*,§} | 494.58 ± 238.24 ^{†,§} |
| PRA, mg L ⁻¹ , h ⁻¹ | 2.86 ± 3.34 ^{*,†} | 0.49 ± 0.45 [*] | 0.50 ± 0.28 [†] |
| Total cholesterol, mmol L ⁻¹ | 5.39 ± 1.15 ^{*,†} | 4.79 ± 0.94 [*] | 4.93 ± 0.96 |
| HDL cholesterol, mmol L ⁻¹ | 1.36 ± 0.36 [†] | 1.27 ± 0.41 [§] | 1.12 ± 0.32 [†] |
| LDL cholesterol, mmol L ⁻¹ | 3.13 ± 0.83 | 2.95 ± 0.82 | 3.02 ± 0.75 |
| Triglycerides, mmol L ⁻¹ | 2.01 ± 1.39 [*] | 1.37 ± 0.81 ^{*,§} | 1.90 ± 0.93 [§] |

* p < 0.05 essential hypertension versus aldosterone-producing adenoma

† p < 0.05 essential hypertension versus idiopathic aldosteronism

§ p < 0.05 aldosterone-producing adenoma versus idiopathic aldosteronism

(文献14より改変引用)

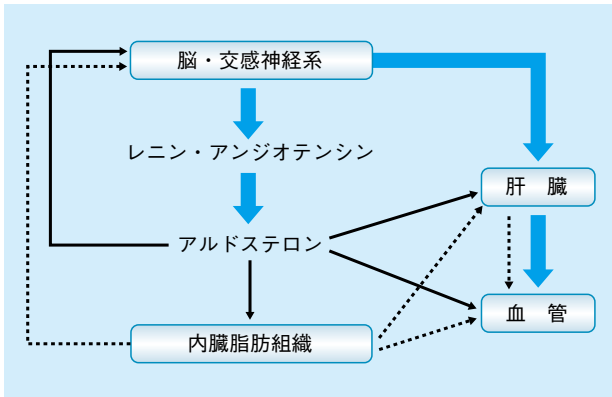


図 多臓器におけるアルドステロン作用のネットワーク
 実線：アルドステロン作用，点線：アディポカインまたは長鎖脂肪酸

これら8例に対して腹腔鏡下に病側副腎を摘出したところ、抗精神病薬に抵抗性であった精神症状が飛躍的に改善した（第283回日本内科学会九州地方会，14th International Congress of Endocrinology 2010）。この疾患概念はわれわれが報告した時点では世界的にも類のないものであったが，2010年に他施設からも同様の観察が報告された¹⁷⁾。不安・恐怖の神経伝達系の脳内サーキットにおいて中心的な役割を果たしている扁桃体にはMRやGRが発現していることが明らかになっており，動物実験ではミネラルコルチコイドの投与によって不安の増強がみられることや，抗アルドステロン薬の投与で不安の抑制がみられることが報告されている。以上より，血中Aldの過剰産生がみられるPAにおいては，扁桃体をはじめとする脳内環境が容易に不安感情を抱かせるような状態になっている可能性が考えられた。

おわりに

アルドステロン症に代表される高アルドステロン血症の存在が，全身のほぼすべての組織でユビキタスに発現されるMRを介して，交感神経の活性，レニン-アンジオテン

シン-アルドステロン系の亢進，動脈硬化惹起性を有する各種アディポサイトカインの産生亢進，炎症性マクロファージの遊走能亢進などの効果を発揮しながら，相乗的に病態を形成していくことがわかってきた(図)。また，MRとGRはお互いにクロストークしながら，肝臓や脂肪細胞内にインスリン抵抗性を惹起している。血中Aldと脂質異常症の関連については，直接的な関連はないとする報告もあるが，PAの中でも特にIHAで高率に高TG血症や低HDL血症がみられるという報告もある。AldとMRに関する研究は端緒についたところであり，今後さらに細胞レベル，組織間ネットワークレベルでより詳細な解析が進んでいくことを期待したい。

文献

- 1) Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al: Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* **152** (1): 113-125, 2011
- 2) Masuzaki H, Flier JS: Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 beta-HSD1) -- a promising drug target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* **3**(4): 255-262, 2003
- 3) Moller DE: New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* **414** (6865): 821-827, 2001
- 4) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* **294** (5549): 2166-2170, 2001
- 5) 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
- 6) Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ et al: Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory

- adipokines. *Circulation* **117** (17): 2253-2261, 2008
- 7) 島袋充生: 遊離脂肪酸の生理活性: 脂肪毒性の基礎と臨床. 金沢康徳, 関原久彦, 武谷雄二ほか(編): Annual Review 内分泌, 代謝 2003. 中外医学社, 東京, pp24-29, 2003
 - 8) Shimabukuro M, Koyama K, Chen G et al: Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94** (9): 4637-4641, 1997
 - 9) Fallo F, Veglio F, Bertello C et al: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **91** (2): 454-459, 2006
 - 10) Fallo F, Della Mea P, Sonino N et al: Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* **20** (8): 855-861, 2007
 - 11) Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D et al: Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **95** (5): 2391-2398, 2010
 - 12) Ronconi V, Turchi F, Rilli S et al: Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **20** (2): 93-100, 2010
 - 13) Goodfriend TL, Egan B, Stepniakowski K et al: Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension* **25** (1): 30-36, 1995
 - 14) Somlóová Z, Widimský J Jr, Rosa J et al: The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* **24** (10): 625-630, 2010
 - 15) Gkizas S, Koumoundourou D, Sirinian X et al: Aldosterone receptor blockade inhibits degenerative processes in the early stage of calcific aortic stenosis. *Eur J Pharmacol* **642** (1-3): 107-112, 2010
 - 16) Deuchar GA, McLean D, Hadoke PW et al: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoe^{-/-} mice. *Endocrinology* **152** (1): 236-246, 2011
 - 17) Sukor N, Kogovsek C, Gordon RD et al: Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **95** (3): 1360-1364, 2010