

メタボリックシンドロームの治療標的： 内臓脂肪蓄積を引き起こす“脂肪細胞機能異常”とその分子基盤

益崎 裕章 石井 崇子 荒井 直樹
小林 望美 泰江慎太郎 田中 智洋 中尾 一和

要旨：メタボリックシンドローム診断基準では代謝病を重積させる共通の基盤としての内臓脂肪の過剰蓄積を病態の上流に位置付け、“未病”の段階から心血管病の高リスク群として積極的介入を行うことを勧告している。メタボリックシンドロームの治療標的は“内臓脂肪肥満の感受性因子”に関する分子機構に絞られ、メカニズム解明の鍵として“脂肪細胞機能異常”に注目した。細胞内グルココルチコイド活性化酵素、 11β -HSD1はPPAR γ の標的遺伝子であり、チアゾリジン誘導体による内臓脂肪減少効果の分子mediatorの一つと考えられる。その発現レベルは肥満者脂肪組織において著明に上昇し、BMIやウエスト周囲長、内臓脂肪面積と強い正相関を示す一方、血中アディポネクチン濃度とは明らかな逆相関を示す。 11β -HSD1を脂肪細胞で過剰発現するトランスジェニックマウスは内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性、高脂血症、高血圧を発症する。 11β -HSD1ノックアウトマウスや 11β -HSD1に拮抗する 11β -HSD2を脂肪組織で過剰発現させた脂肪組織特異的 11β -HSD1ノックアウトマウスでは過栄養に対するメタボリックシンドローム発症に明らかな抵抗性を示す。メタボリックシンドローム診断・治療の分子標的として 11β -HSD1が担う脂肪細胞機能異常に注目する所以である。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 345-351)

Key words: visceral fat, adipocyte dysfunction, drug target, 11β -HSD1

脂肪組織機能異常症としての メタボリックシンドローム

致死的血管イベントの発症基盤として、内臓脂肪肥満が病態の核となって軽症代謝病が重積するメタボリックシンドロームの重要性が注目されている。正常な機能を有する脂肪細胞が適当量、体内に存在することが代謝の恒常性維持に極めて大切であることが広く認識されるようになってきた¹⁻³⁾。メタボリックシンドロームの病態には脂肪細胞由来因子(アディポサイトカイン)の分泌調節異常に代表される脂肪組織(細胞)の機能異常、炎症、ミトコンドリア機能不全、小胞体(endoplasmic reticulum: ER)ストレス、酸化ストレス、脂肪組織へのマクロファージの浸潤など実に多彩なメカニズムの関与が想定されており、メタボリックシ

ンドロームの病態ごとに中核として関与する分子病態も異なっていると想定される。

脂肪細胞機能にフォーカスを当てたアプローチから“脂肪細胞におけるグルココルチコイド作用の活性化”(アディポステロイド)の病態的意義が明らかになってきた^{4,5)}。細胞内でグルココルチコイドを活性化する変換酵素、1型 11β -hydroxysteroid dehydrogenase(11β -HSD1)は皮下脂肪に比べ、内臓脂肪において高い酵素活性と遺伝子発現レベルを示し、BMI(body mass index)やインスリン抵抗性指標と強い相関を示す^{6,7)}。興味深いことに、脂肪細胞における 11β -HSD1の遺伝子発現はチアゾリジン誘導体などのperoxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)agonistによって顕著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肪細胞機能の改善効果や選択的な内臓脂肪減少効果の担

京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌代謝内科

2006年1月5日受付 2006年5月15日受理

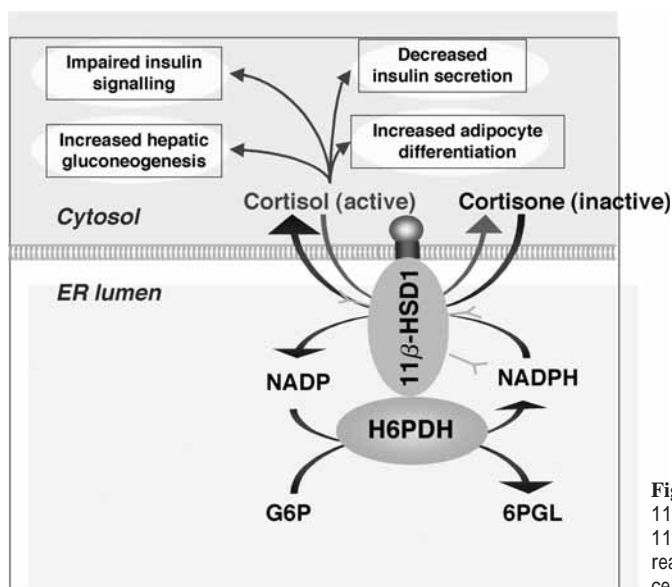


Figure 1 Intracellular glucocorticoid reactivating enzyme, 11 β -HSD1. 11 β -HSD1 is a membrane-bound enzyme within ER and reactivates inactive glucocorticoid into active form intracellularly.

い手分子として注目される^{8,9)}。

アディポステロイド

脂肪細胞におけるグルココルチコイド作用(アディポステロイド)の過剰な活性化は「脂肪細胞機能異常症」の病態と深く関わっている^{5,8)}。活性型グルココルチコイド(ヒトではcortisol)はさまざまな組織、細胞の中において11 β -HSD1の働きによって不活性な前駆体(ヒトではcortisone)から産生されている(Fig. 1)。一方、循環血中に存在する活性型グルココルチコイド(cortisol)の大部分は結合蛋白を伴っており、自由に細胞内に入ることができない。しかし、不活性型のグルココルチコイド(cortisone)は一定の割合でフリー体として存在し、細胞内に容易に進入することができる。受容体を介するグルココルチコイド作用が発揮されるためには細胞の中に存在するグルココルチコイドが再活性化を受けることが必要であり、11 β -HSD1はこのステップを担うゲートキーパーとして機能している^{4,5)}。細胞内には活性型グルココルチコイド(cortisol)を不活性化する働き(すなわち、11 β -HSD1とは逆方向の反応を触媒する)を持つアイソザイムである11 β -HSD2が存在する。11 β -HSD2は主として水・電解質代謝に関与する腎臓尿管上皮、大腸、汗腺、胎盤などに高発現している。多くの細胞では11 β -HSD1、11 β -HSD2の両方が発現し、グ

ルココルチコイド作用の微調整を行っていると考えられるが、脂肪細胞には11 β -HSD2の発現がほとんどなく、したがって、何らかの理由で11 β -HSD1が活性化されるとアクセルを踏みっぱなしの状態となり、グルココルチコイド作用が増強される一方となる(Fig. 2)。

遺伝子操作による11 β -HSD1全身性ノックアウトマウスでは投与された不活性型グルココルチコイドを活性体に変換することができないことから11 β -HSD1が生体における唯一の細胞内グルココルチコイド活性化酵素であることが証明されている¹⁰⁾。大部分の肥満症患者、メタボリックシンドローム患者の血中グルココルチコイド濃度は正常レベルであり、脂肪組織では組織特異的にグルココルチコイド作用が増強していると考えることができる。すなわち、血中グルココルチコイド濃度が必ずしも細胞レベルのグルココルチコイド作用の強度を決定するわけではないことを意味しており、11 β -HSD1を仲介役とする脂肪細胞内の再活性化機構の病態的意義が注目される所以である¹¹⁾。

脂肪細胞における11 β -HSD1 mRNA発現は脂肪細胞の分化の過程で1,000倍前後に著しく増加し、グルココルチコイドそのもの、あるいはtumor necrosis factor (TNF) α やIL-1 β などの炎症性サイトカインによって強力に誘導される¹²⁾。一方、PPAR γ agonistは脂肪細胞の11 β -HSD1を特異的かつ強力に抑制する¹³⁾。PPAR γ ago-

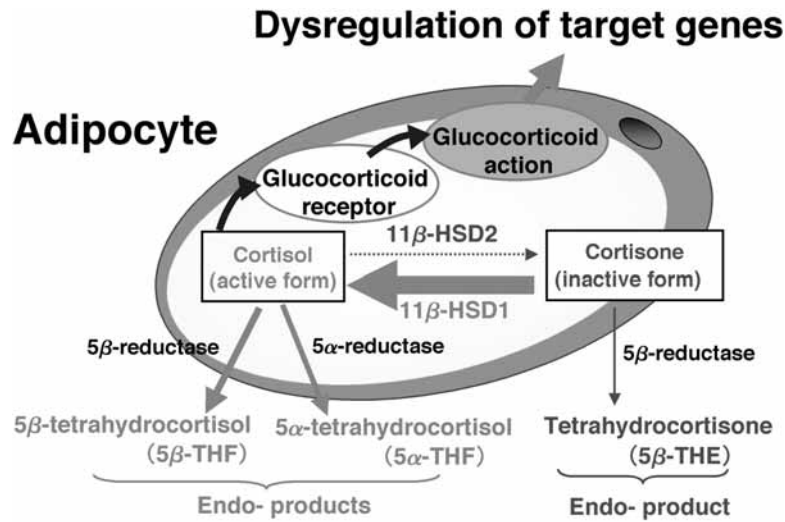


Figure 2 Two iso-enzyme of 11β-HSDs catalyze the inter-conversion between hormonally active cortisol and inactive cortisone regulating intracellular glucocorticoid concentrations.

11β-HSD1 acts as an oxo-reductase and reactivates cortisol from cortisone intracellularly. This enzyme is abundantly expressed in liver, adipose tissue, and central nervous system. In contrast, 11β-HSD2 serves as dehydrogenase that inactivates cortisol to cortisone. 11β-HSD2 is preferentially expressed in organs involved in water and electrolyte metabolism including colon, kidney, sweat gland and placenta.

nistは脂肪酸の取り込み[aP2 adipocyte fatty acid-binding protein), FATP(fatty-acid transport protein)-1, CD (cluster of differentiation)86など], 脂肪分解抑制 LPL (lipoprotein lipase), ACS(acetyl-CoA synthase)など], グリセロール再利用(グリセロールカイネースなど), インスリン受容体シグナリング活性化[CAR(catabolite activator protein), IRS(insulin receptor substrate)-2, PDK (pyruvate dehydrogenase kinase)-4など], 脂肪細胞由来インスリン感受性調節因子(アディポネクチン, TNF α , レジスチン, 4型レチノール結合蛋白など)など一連の“脂肪細胞標的遺伝子群”を協調的に制御して脂肪細胞機能を改善し, 血中, 肝臓や骨格筋などの“非脂肪組織”からの脂質を引き抜いて皮下脂肪に集める作用を持っている(脂質の再配分効果). PPAR γ agonistによる11β-HSD1抑制効果は皮下脂肪よりも内臓脂肪において顕著であることも興味深い。大部分のPPAR γ 標的遺伝子が合成リガンドによって発現増強され, しかも, その作用が皮下脂肪優位であるのと好対照である¹⁴⁾。

メタボリックシンドロームモデルの遺伝子操作マウス

aP2プロモーターの支配下に脂肪組織のみで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)は肥満者に相当する酵素活性の上昇を伴って, 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, ヒトのメタボリックシンドロームの表現型を表したモデルマウスである^{15,16)}。普通食飼育下のaP2 HSD1マウスの体重は対照マウスより約15%増加しており, 特に内臓脂肪の重量増加が顕著である。全身の脂肪組織で同じ程度に11β-HSD1が過剰発現する場合に, とりわけ内臓脂肪が過剰に蓄積する理由として, グルココルチコイド受容体の発現レベルが元来, 皮下脂肪よりも内臓脂肪に豊富であることが挙げられる。実際, 脂肪細胞におけるグルココルチコイド標的遺伝子であるLPLの遺伝子発現は特にモデルマウスの内臓脂肪において増強している。aP2 HSD1マウスの脂肪組織ではLPLのみならず, グルココルチコイド標的遺伝子であるレプチン, アンジオテンシノジェン, TNF α , UCR(uncoupling protein)-1, アディポネクチンなどの発現レベルがダイナミックに変動しており, このモデルで観察されるメタボリックシンドロームの病態形成に重要な役割を果たしている(Fig. 3)。

一方, 11β-HSD1ノックアウトマウスはストレス負荷や高脂肪食負荷に対する肝臓の糖新生酵素(PEPCK

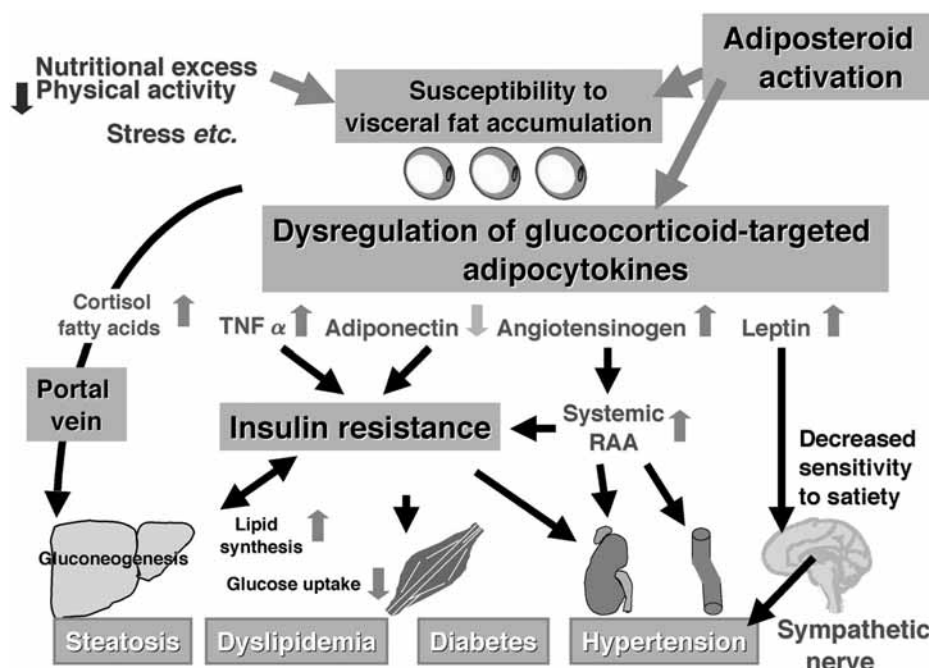


Figure 3 Increased adipose level of 11 β -HSD1 plays a critical role in metabolic derangements mediated by local glucocorticoid excess.

Targeted overexpression of 11 β -HSD1 in adipose tissue in mice results in visceral fat obesity, insulin resistance and hypertension. Conversely, 11 β -HSD1 knockout mice are protected against the metabolic syndrome under overnutrition or genetic crosses. Increased adipose level of 11 β -HSD1 augments susceptibility to visceral fat accumulation under nutritional excess and dysregulates a variety of glucocorticoid-targeted adipocytokines such as TNF α , adiponectin, angiotensinogen and leptin.

(phosphoenolpyruvate carboxykinase)やG6Paseなど。グルココルチコイドによって転写制御される)の誘導が起これら、糖尿病の発症に対して明らかな抵抗性を示す¹⁰⁾。ノックアウトマウスの肝臓では脂肪異化に關与する分子群 [carnitine palmitoyltransferase-1(CPT-1), acyl-CoA oxidase(ACO), UCP-2など], および、これらの発現を上流で制御するPPAR α の発現が著しく増加しており、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認められる¹⁷⁾。11 β -HSD1ノックアウトマウスは高脂肪食負荷やob/obマウスとの交配によって誘導される内臓脂肪の蓄積が選択的に抑制され、メタボリックシンドロームの発症・進展に強い抵抗性を示す¹⁸⁾。

apoEのプロモーターの支配下、肝臓において11 β -HSD1を過剰発現させるトランスジェニックマウスも作成されている¹⁹⁾。このモデルでは肝臓におけるグルココルチコイド作用が増強し、PEPCKやliver X receptor(LXR) α の亢進による糖新生や脂肪酸合成の増加、それらによる脂肪肝や耐糖能異常が惹起される。また、肝臓にお

いてアンジオテンシノジェン産生が増加し、著しい血圧上昇を来す。

メタボリックシンドローム治療の新しい標的

われわれが進めているヒト脂肪組織バイオプシーの検討によると、肥満症例の皮下脂肪組織では11 β -HSD1 mRNA発現濃度が対照健康群に比較し6倍前後に著しく増加し、発現レベルはウエスト周囲長や内臓脂肪面積、インスリン抵抗性指標とそれぞれ強い正の相関を示す(Fig. 4)。脂肪組織特異的な11 β -HSD2トランスジェニックマウス(脂肪細胞では11 β -HSD2がほとんど存在しないことから人工的に11 β -HSD2を強制高発現させることにより、擬似的な脂肪組織特異的11 β -HSD1ノックアウトマウスと位置付けることができる)も過栄養に対する糖代謝の悪化に明確な抵抗性を示し、脂肪細胞で11 β -HSD1を抑制することがメタボリックシンドロームの治療に有効であることを物語っている²⁰⁾。経口投与可能な11 β -HSD1阻害剤の開発も国際的規模で進んでおり、

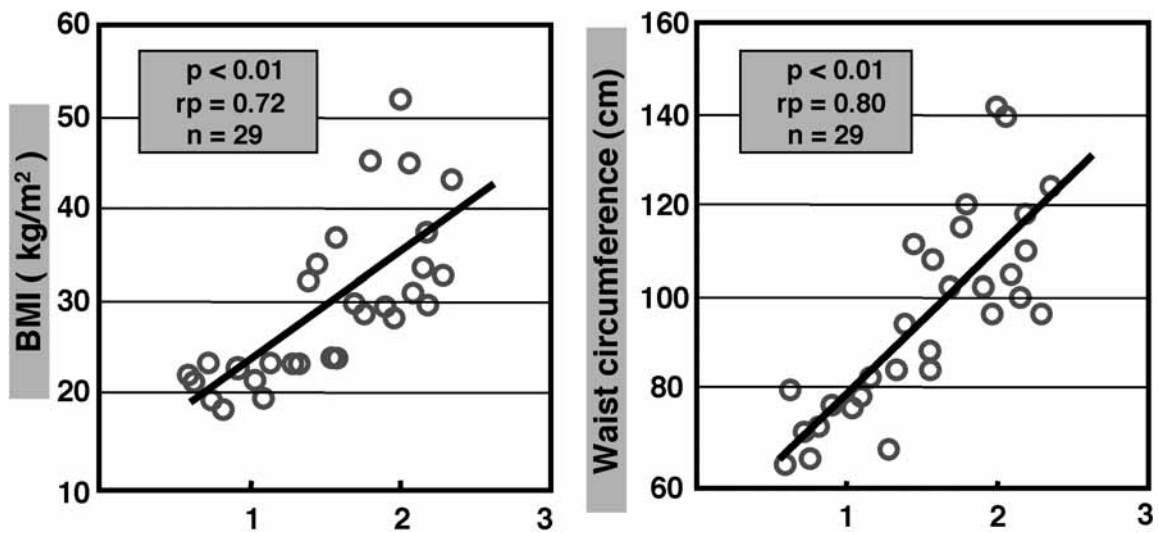


Figure 4 A positive correlation between mRNA level of 11β -HSD1 in subcutaneous fat depots and BMI or waist circumference. Human fat tissue biopsies in our laboratory revealed that 11β -HSD1 mRNA level is markedly elevated in obese subjects compared to lean healthy volunteers, and the mRNA level is tightly associated with BMI and waist circumference. Pearson's correlation coefficient by rank test, Kyoto University Endocrinology and Metabolism 2006.

マウス病態モデルの高血糖，インスリン抵抗性，脂質代謝異常を効果的に改善することが報告されている²¹⁻²⁵。最近報告された 11β -HSD1阻害化合物の成績は代謝異常のみならず，apoE ノックアウトマウスの動脈硬化病変に対する改善効果も示している²⁶。組織特異性に優れた 11β -HSD1の低分子阻害剤は新しい範疇のメタボリックシンドローム治療薬の有力候補として期待される。

文 献

- 1) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: Contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **892**: 146-154.
- 2) Montague CT, O'Rahilly S: The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, 2000, **49**: 883-888.
- 3) Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, **106**: 473-481.
- 4) Seckl JR, Walker BR: Minireview: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology*, 2001, **142**: 1371-1376.
- 5) Masuzaki H, Flier JS: Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD1) - a promising drug target for the treatment

of the metabolic syndrome - . *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003, **3**: 255-262.

- 6) Lindsay RS, Wake DJ, Nair S et al: Subcutaneous adipose 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**: 2738-2744.
- 7) Rask E, Olsson T, Soderberg S et al: Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**: 1418-1421.
- 8) Moller DE: New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*, 2001, **414**: 821-827.
- 9) Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T et al: An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT 4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2004, **576**: 492-497.
- 10) Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A et al: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, **94**: 14924-14929.
- 11) Tomlinson JW, Draper N, Mackie J et al: Absence of Cushingoid phenotype in a patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**: 57-62.

- 12) Tomlinson JW, Moore J, Cooper MS et al: Regulation of expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology*, 2001, **142**: 1982–1989.
- 13) Berger J, Tanen M, Elbrecht A et al: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands inhibit adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 12629–12635.
- 14) Laplante M, Sell H, MacNaul KL et al: PPAR- γ activation mediates adipose depot-specific effects on gene expression and lipoprotein lipase activity: mechanisms for modulation of postprandial lipemia and differential adipose accretion. *Diabetes*, 2003, **52**: 291–299.
- 15) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 2001, **294**: 2166–2170.
- 16) 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*, 2003, **112**: 83–90.
- 17) Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H et al: Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes*, 2004, **53**: 931–938.
- 18) Morton NM, Holmes MC, Fievet C et al: Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 41293–41300.
- 19) Paterson JM, Morton NM, Fievet C et al: Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**: 7088–7093.
- 20) Kershaw EE, Morton NM, Dhillion H et al: Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes*, 2005, **54**: 1023–1031.
- 21) Barf T, Vallgarda J, Emond R et al: Arylsulfonamidothiazoles as a new class of potential antidiabetic drugs. Discovery of potent and selective inhibitors of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Med Chem*, 2002, **45**: 3813–3815.
- 22) Livingstone DE, Walker BR: Is 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 a therapeutic target? Effects of carbenoxolone in lean and obese Zucker rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **305**: 167–172.
- 23) Alberts P, Engblom L, Edling N et al: Selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 decreases blood glucose concentrations in hyperglycemic mice. *Diabetologia*, 2002, **45**: 1528–1532.
- 24) Seckl JR, Morton NM, Chapman KE et al: Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res*, 2004, **59**: 359–393.
- 25) Walker BR: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Obes Res*, 2004, **12**: 1–3.
- 26) Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K et al: 11 β -HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med*, 2005, **202**: 517–527.

Therapeutic Target of the Metabolic Syndrome —Molecular Basis for Adipocyte Dysfunction and Visceral Fat Accumulation—

Hiroaki Masuzaki, Takako Ishii, Naoki Arai, Nozomi Kobayashi, Shintaro Yasue, Tomohiro Tanaka, and Kazuwa Nakao

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine and Clinical Science,
Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Key words: visceral fat, adipocyte dysfunction, drug target, 11 β -HSD1

Functional abnormalities in adipocytes have been implicated in the molecular pathophysiology of the metabolic syndrome. Glucocorticoid plays a pivotal role in regulating fat metabolism, function and distribution. Additionally, its action on target tissue depends not only on circulating levels but on intracellular concentrations. A growing body of evidence has accumulated that locally-enhanced action of glucocorticoid in adipocytes (termed “adiposteroid”) via glucocorticoid reactivating enzyme, 11 β -HSD1 contributes to visceral fat accumulation and dysregulation of adipocytokines. We have demonstrated that adipose-specific 11 β -HSD1 transgenic mice exemplified distinguished visceral fat obesity with insulin resistance, dyslipidemia, steatosis and hypertension. We also revealed that 11 β -HSD1 knockout mice resist visceral fat obesity and detrimental metabolic sequelae even on a high-fat diet or genetic crosses with *ob/ob* mice. Recently-reported adipocyte-specific 11 β -HSD2 transgenic mouse, where glucocorticoid is inactivated specifically in adipocytes, protects against diet-induced obesity. Human fat tissue biopsies in our laboratory revealed that 11 β -HSD1 mRNA level was markedly elevated in obese subjects compared to lean healthy volunteers, and the mRNA level was tightly associated with BMI, waist circumference, visceral fat mass assessed via CT scan. Notably, the mRNA level was closely correlated with those of genes expressed in macrophages. In conclusion, inhibition of “adiposteroid” may offer promising possibilities for future development of successful therapies in terms of visceral fat attenuation and amelioration of metabolic derangement.

(J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 345–351)