

## 第4回

## 内分泌疾患の病態解明 - Cushing 症候群の脂肪組織における グルココルチコイド受容体 (GR) の役割

東京女子医科大学 内分泌内科学分野

大月 道夫

脂肪組織の機能は、大きくエネルギー需要に応じた脂質の蓄積・放出とホルモン産生による標的臓器の制御に分けられる。前者は古典的な機能であり、食事で摂取したエネルギーは中性脂肪として脂肪組織に貯蔵され、飢餓時には遊離脂肪酸として放出されるものとされてきた。しかし、飽食の現代では、脂肪組織の貯蔵能は余剰エネルギーの隔離としての意義を持ち、インスリン抵抗性や異所性脂肪蓄積を防ぎ代謝改善作用を持つと考えられるようになってきている。このような脂肪組織の変化は、「healthy adipose expansion (余剰な脂質を脂肪細胞に適切に取り込むことで代謝が保たれる概念)」と呼ばれる<sup>1)</sup>。

グルココルチコイド過剰による Cushing 症候群では、中心性肥満や糖代謝異常が起こるが、脂肪細胞におけるグルココルチコイド受容体 (GR) の役割は不明であった。そこで我々は脂肪組織特異的グルココルチコイド欠損マウス (AGRKO) にグルココルチコイドを投与し、Cushing 症候群モデルを作成し、検討を行った。その結果、野生型へのグルココルチコイド投与で脂肪組織量は増加するが、AGRKO では脂肪組織量のさらなる増加を認めた (図 1)。一方、脂肪肝やインスリン抵抗性は改善し、Cushing 症候群モデルの AGRKO では「healthy adipose expansion」が誘導されていることが明らかとなった。

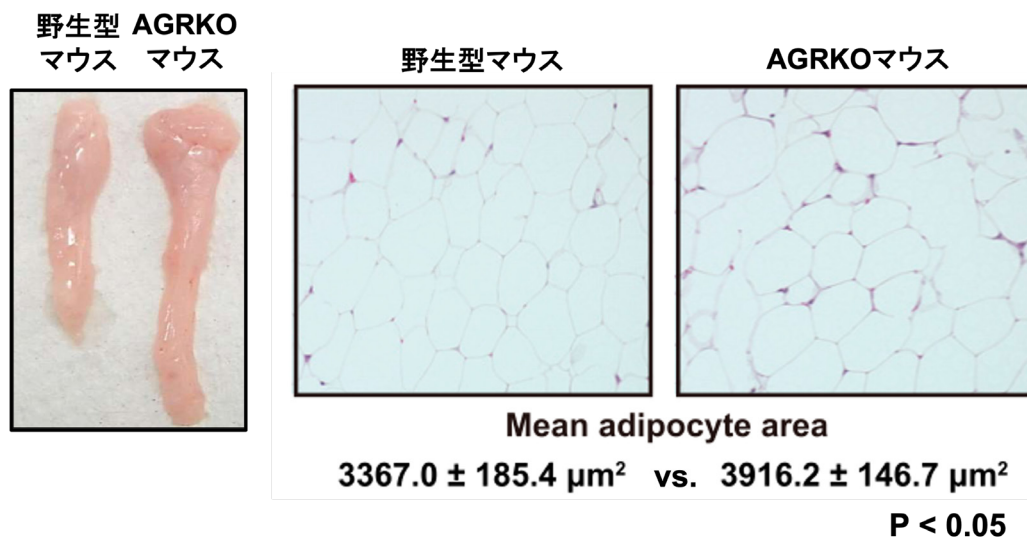


図 1 Cushing 症候群モデルにおける野生型マウスと AGRKO マウスの精巢上体周囲脂肪量および脂肪細胞サイズの比較 (文献 2 より引用改変)

そのメカニズムとして GR は脂肪組織の脂質を分解する 律速酵素である Adipose triglyceride lipase (Atgl) の GR 結合配列に直接結合して脂質分解を増強すること、コラーゲンの産生を制御することにより組織リモデリングを抑制すること、インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor-1:IGF-1) 経路を抑制することによって前駆脂肪細胞の増殖を抑制すること、Per1 により脂肪分解を抑制し、糖取り込みを低下させることを見出した (図 2)<sup>2)</sup>。脂肪組織はグルココルチコイドばかりでなく種々のホルモンにより制御されている。今後、本学会よりホルモンの脂肪組織への役割に関して、内分泌疾患の病態解明という観点で新たな知見が発表されることを期待したい。

#### 【参考文献】

- 1) Okuno Y, Fukuhara A, Otsuki M, et al. Oxidative Stress Inhibits Healthy Adipose Expansion Through Suppression of SREBF1-Mediated Lipogenic Pathway. *Diabetes*. 2018;67(6):1113-27.
- 2) Hayashi R, Okuno Y, Otsuki M, et al. Adipocyte GR Inhibits Healthy Adipose Expansion Through Multiple Mechanisms in Cushing Syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(3):504-21.

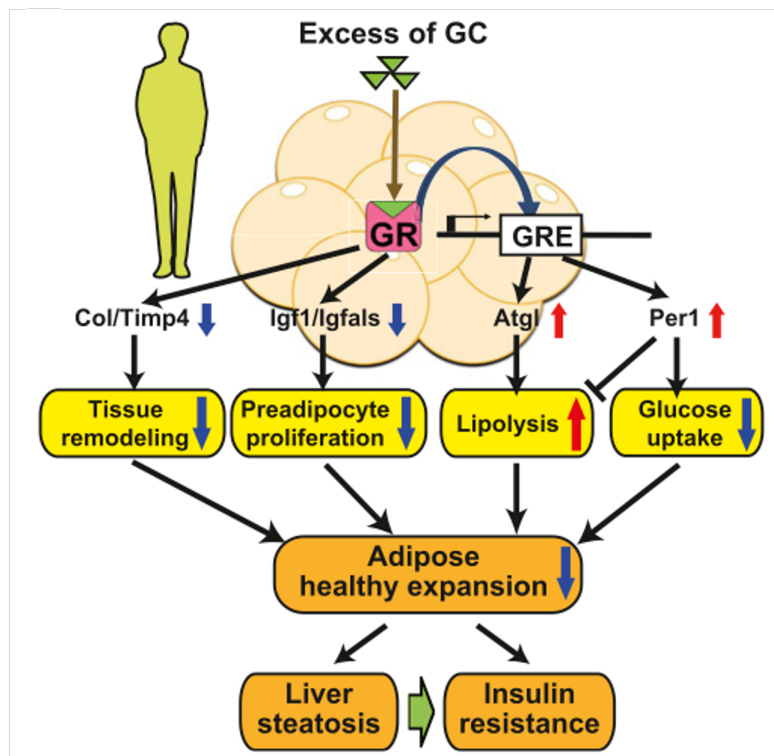


図 2 脂肪細胞 GR による healthy adipose expansion 制御機構 (文献 2 より引用)