

トピックス

アンドロゲン受容体欠損マウスと肥満

柳瀬 敏彦*, 范 呉強*

*九州大学大学院医学研究院病態制御内科

はじめに

近年、内臓脂肪型肥満、高中性脂肪血症、低HDL血症、高血圧、耐糖能異常を主病態とするメタボリックシンドローム (MS) が、LDL-コレステロールとは独立した動脈硬化性疾患の診療ターゲットとして注目されている。性ステロイドはMSの性差を説明する重要な背景因子であるが、研究成績は比較的少ない。一般に男性では中高年以降、上半身型の脂肪蓄積パターンを示すようになり、MSの発症リスクの増大と関連する。この背景には、加齢に伴うテストステロン (T) の低下変動がその一因として関与する可能性が考えられる。最近、Tの作用不全モデルであるアンドロゲン受容体ノックアウト (ARKO) マウスではオス特異的に晩発性に肥満を呈することが明らかとなった¹⁾。我々は内因性TのMSにおける意義を明らかにする目的でARKOマウスの肥満機序に関する解析を行ったので、紹介する。

1. テストステロンと内臓脂肪肥満

近年、Tが、男性における体構成を決める重要な因子であるとする成績が蓄積されつつある。男性において脂肪蓄積の程度は血中T値と逆相関するとの成績を認める²⁾。我々は腹部臍高の

CT断面のV/S比の評価による男性の内臓脂肪の割合も加齢とともに増加することを認めた (図1)。一方、性腺機能低下症の男性では、加齢とともに体脂肪の有意の増加を認め、それはTの投与によって減少することが報告されている³⁾。さらに、若年健康成人の内因性血中Tレベルをゴナドトロピン放出ホルモンアナログの投与によって低下させた場合には、体脂肪率の増加と安静時エネルギー消費量の低下が認められている⁴⁾。これらの事実は、内因性のテストステロンはヒトにおいて、エネルギー消費を高め、体脂肪を減らす方向に作用している可能性を示唆する。実際、*in vitro*では、アンドロゲンは脂肪分解を促進する方向に作用して

いることが示されている。また、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストの投与によって内因性のTを低下させた際には、脂肪組織由来のインスリン抵抗性改善作用物質として、最近注目されている血中adiponectin濃度が上昇し、同時に外因性のTの補充をした場合には、その上昇が抑制されること、また外因性にTを単独で投与した際にも血中adiponectin濃度が低下することが報告されている⁵⁾。

以上の事実を踏まえて、アンドロゲンの抗肥満作用秩序についてアンドロゲン受容体ノックアウトマウスを用いて解析した。

2. アンドロゲン受容体ノックアウトマウスの肥満機序

アンドロゲン受容体遺伝子はX染色体上に存在し、ヒトではその異常は睾丸性女性化症を引き起こす。本邦のKato¹⁾のグループ並びに米国のChang⁶⁾のグループがそれぞれ独立にアンドロゲン受容体 (AR) ノックアウトマウス (ARKOマウス) の作成に成功した。このマウスでは睾丸性女性化症の表現型が再現されると同時に骨粗鬆症や肥満

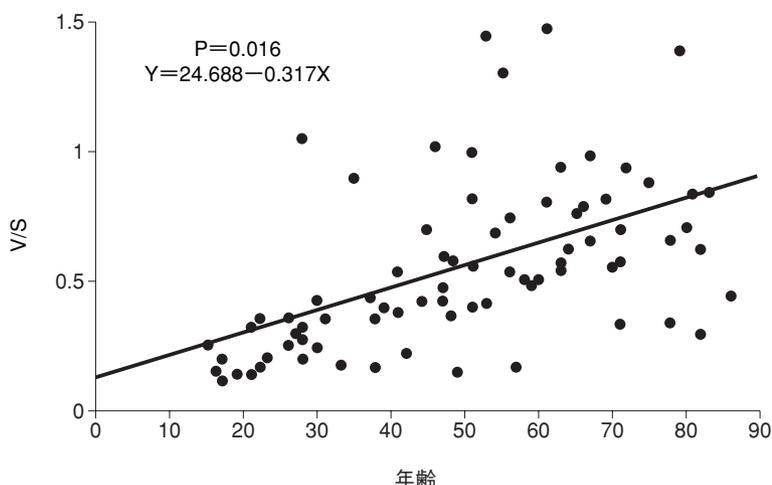


図1 男性における内臓脂肪/皮下脂肪 (V/S) と加齢 (自験成績)

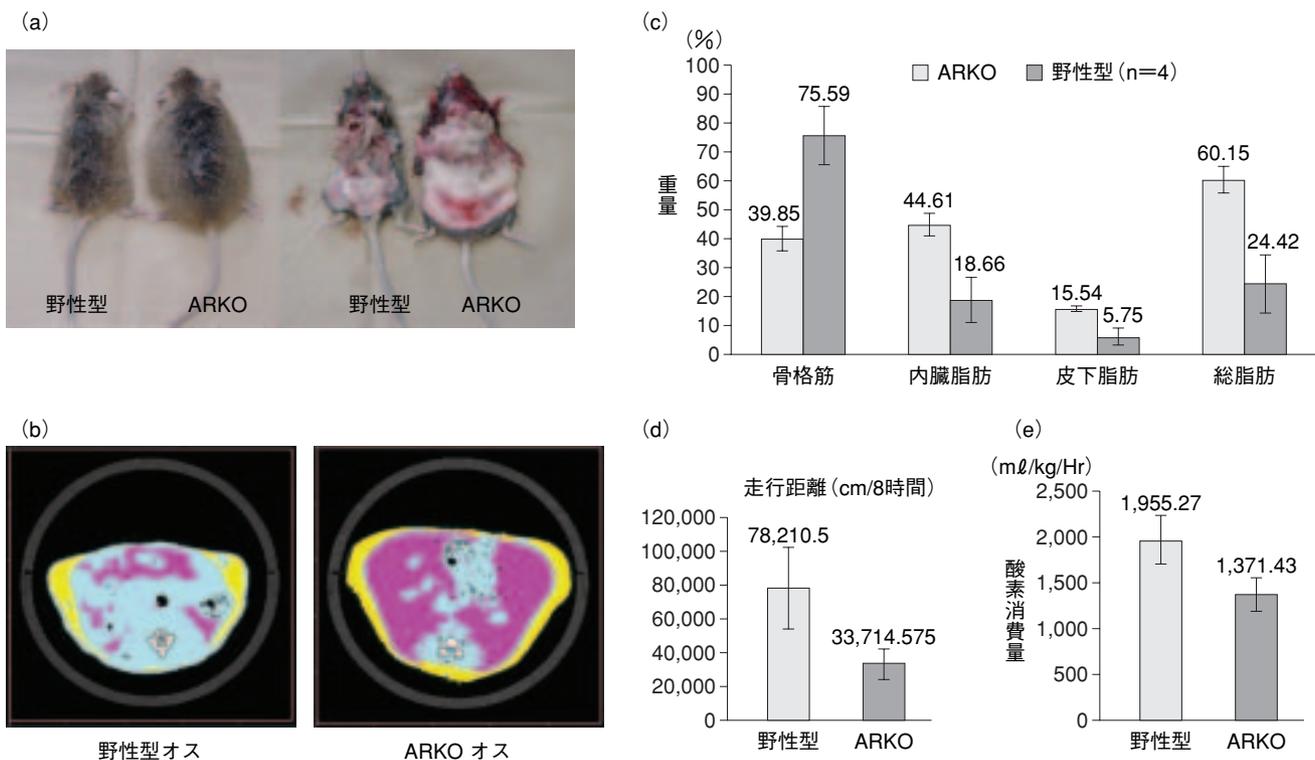


図2 (a) オス野性型マウスとオスARKO マウスの肉眼所見 (40週齢) (b) L3レベルのCT写真 (40週齢) 赤が内臓脂肪, 黄色が皮下脂肪 (c) CT解析に基づく体構成 (n=4) (d) 40週齢マウスにおける自発運動量 (8時間における走行距離) (各群n=6) (e) 40週齢マウスにおける酸素消費量 (各群n=6)

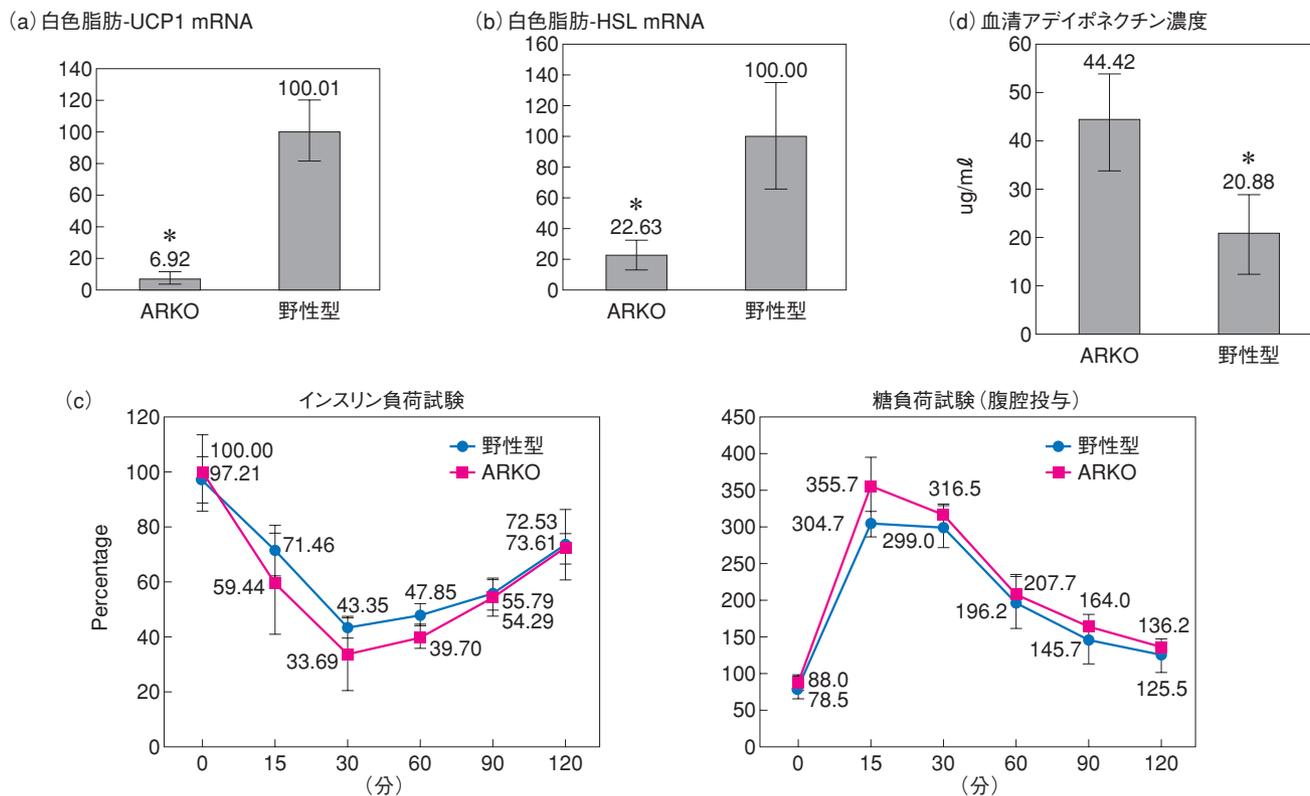


図3 (a) 白色脂肪組織 (WAT) におけるUCP-1 (uncoupling protein-1) の発現 (各群n=6) (b) WATにおけるHSL-1 (hormone sensitive lipase) の発現 (各群n=6) (c) インスリン負荷試験 (左) と糖負荷試験 (右) (d) 血中adiponectin濃度 (各群n=6)

が引き起こされることが明らかにされた。ただし、このマウスでは著しい睪丸萎縮のために血中T値は低下する点だが、同レベルが正常か、軽度上昇を示すヒトの睪丸性女性化症の病態と若干、異なる点である。ARKOのオスマウスでは晩発性に、皮下、及び腹部内臓周囲の白色脂肪組織の増加と肥満をきたすことが明らかになった(図2)⁷⁾。ヒトにおけるARの遺伝的異常で引き起こされる睪丸性女性化症では、血中T値は正常もしくは高値となるが、本マウスでは、高度の精巣萎縮のためにT値は低下していた。基質であるTの低下のためにアロマトラーゼ活性を介したエストロゲンの産生が低い可能性が考えられるが、実際には本マウスの血中E2濃度は正常であり、肥満は少なくとも低エストロゲン血症によって引き起こされたものではないと考えられた。

40週齢のARKOオスマウスでは皮下及び腹部内臓周囲のWATの増加と肥満をきたしたが、CT評価にて特に内臓脂肪の増加が顕著であった(図2a~c)。このような現象はメスのARKOマウスでは観察されず、オスに特有の現象と考えられた。ARKOオスマウスでは野性型に比して、食餌摂取量や血中蛋白、脂質濃度には差を認めなかったが、自発運動量(図2d)と酸素消費量(図2e)の有意の低下を認め、肥満の機序としてエネルギー消費の低下が原因と考えられた。興味深いことにARはWATで褐色脂肪組織の約7倍の発現を認め、その意義はWATで大きいと考えられた。そのことを反映するように、ARKOマウスの褐色脂肪組織における熱産生蛋白のUCP-1の発現低下は野性型の約50%にとどまったが、WATでは、約7%と顕著な発現低下を認めた(図3a)。また、ARKOマウスの白色脂肪組織では、脂肪分解系酵素

のホルモン感受性リパーゼ(HSL)の顕著な発現低下を認めたが(図3b)、脂肪合成系各種酵素、蛋白の発現は野性型と同等で、WAT増加の原因として脂肪分解の低下が一因と考えられた。また、血中インスリン基礎値はARKOオスマウスで野生型オスマウスに比べ高値傾向を認めたが有意ではなかった。高インスリン負荷試験並びに糖負荷試験における血糖、血中インスリンの反応性は、野性型とARKOマウスで差異を認めず、肥満にもかかわらず、個体全体としての耐糖能とインスリン感受性はほぼ正常と考えられた(図3c)。興味深いことに、ARKOマウスにおける血中のadiponectin濃度は有意に増加していた(図3d)。

以上より、ARKOマウスの肥満の成因にはエネルギー消費の低下と脂肪分解系酵素の低下が関与すると考えられた。一方、肥満を呈しながら本マウスの耐糖能並びにインスリン感受性は正常であったが、その原因としてインスリン感受性促進効果をもつ血中adiponectin濃度の高値が一因と考えられた。Nishizawaら⁸⁾は、Tは脂肪細胞よりのadiponectin分泌を抑制することを報告しており、本マウスの血中adiponectin濃度の上昇を説明するものと考えられる。これらのデータはヒト男性における既述のTのadiponectin分泌低下作用をよく説明する。内因性テストステロンはインスリン抵抗性に関しては、adiponectinの低下を介して増悪の方向に作用していると考えられる。なお、最近、Changらのグループも我々同様、ARKOオスマウスでは晩発性肥満をきたすことを報告しているが、彼等の検討の範囲ではインスリン抵抗性と耐糖能異常も認めたとしている⁹⁾。マウス育成環境の違いにより肥満のみならず、適応破綻により既にインスリン抵抗性の出現に至った状態と

表1 内因性のテストステロンとエストロゲンの脂肪代謝に関する比較

	テストステロン	エストロゲン
脂肪蓄積(肥満)	↓	↓
脂肪合成	~	↓
脂肪分解	↑	~
インスリン抵抗性	↑	↓
adiponectin	↓	~

考えられる。

一方、エストロゲン欠乏症のaromatase(エストロゲン合成酵素)KOマウスでも肥満とインスリン抵抗性が報告されている¹⁰⁾。同マウスではWATにおける脂肪合成亢進が認められており¹¹⁾、同じ肥満でも、ARKOマウスとは肥満機序が異なる。以上の成績を基に内因性のTとエストロゲンの脂肪代謝に及ぼす作用について、表1に対比させる形でまとめた。T並びにエストロゲンは共に抗肥満作用を持つと考えられるが、インスリン感受性に関しては、Tは増悪、エストロゲンは改善の方向に作用すると考えられた。

まとめ

ARKOマウスではオス特異的に晩発性の肥満をきたし、その成因として、WATのUCP-1の発現低下に伴うエネルギー消費の低下と脂肪分解の抑制が関与することを明らかにした。高年以降のいわゆる「中年太り」には加齢に伴う基礎代謝の低下が関与するが、オスARKOマウスはその病態モデルとも言え、加齢に伴う男性肥満にはテストステロン濃度の低下や作用不全の関与が示唆される。中高年以降のいわゆる「中年太り」や生活習慣病の発症要因の一因として、加齢に伴うTの低下が関係している可能性が考えられる。内臓脂肪蓄積を抑制するような代謝に特化した男性ホルモン作用を有し、前立腺刺激作用を有さぬようなSARM(selective androgen receptor modulator)

の開発が可能になれば、今後、中高年以降の生活習慣病治療薬の一つとして有望かもしれない。

文 献

- 1) Sato T, Matsumoto T, Yamada T, et al. : Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **300** : 167-171.
- 2) Kyle UG, Genton L, Hans D, et al. : Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001, **55** : 663-672.
- 3) Snyder PJ, Peachery H, Berlin JA, et al. : Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 2670-2677.
- 4) Mauras N, Hayes V, Welch S, et al. : Testosterone deficiency in young men : marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 1886-1892.
- 5) Page ST, Herbst KL, Amory JK, et al. : Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J Androl* 2005, **26** : 85-92.
- 6) Yeh S, Tsai MY, Xu Q, et al. : Generation and characterization of androgen receptor knockout(ARKO) mice : an in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 13498-13503.
- 7) Fan W, Yanase T, Nomura M, et al. : Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity caused by decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* 2005, **54** : 1000-1008.
- 8) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. : Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002, **51** : 2734-2741.
- 9) Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, et al. : Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor. *Diabetes* 2005, **54** : 1717-1725.
- 10) Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, et al. : Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 12735-12740.
- 11) Misso ML, Murata Y, Boon WC, et al. : Cellular and molecular characterization of the adipose phenotype of the aromatase-deficient mouse. *Endocrinology* 2003, **144** : 1474-1480.