

特集 選択的性ステロイドホルモン受容体修飾薬

選択的エストロゲン受容体修飾薬の骨外作用(2) 糖・脂質代謝

矢野 彰三／杉本 利嗣

Summary

生理的濃度のエストロゲンは糖・脂質・エネルギー代謝に対してよい影響を及ぼす。ホルモン補充療法(hormone replacement therapy; HRT)のメタ解析では有意な内臓脂肪の減少、インスリン抵抗性の改善、糖尿病新規発症の抑制、高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein-cholesterol; HDL-C)の増加、低比重リポ蛋白コレステロール(low density lipoprotein-cholesterol; LDL-C)の低下などが示されている。一方、ラロキシフェンやバゼドキシフェンでは、糖代謝に対する短期的効果は乏しいものの、HDL-Cの増加、LDL-Cの低下などHRTと同様の脂質プロファイルの変化もたらされる。また、体脂肪量や脂肪分布にも好影響があると考えられる。選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulators; SERM)が糖新生やインスリン抵抗性に対してエストロゲンと同様の効果を示すか否かについては、今後さらなるエビデンスの蓄積が必要と思われる。

Key words

SERM●エストロゲン
糖代謝●脂質代謝

Shozo Yano

島根大学医学部臨床検査医学講座准教授

Toshitsugu Sugimoto

島根大学医学部内科学第一教授

はじめに

エストロゲンは糖・脂質・エネルギー代謝に対して好影響をもつことが知られている。肝臓・筋肉におけるインスリン感受性や膵臓β細胞におけるインスリン分泌の促進、脂質代謝やアディポカイン分泌の調節、さらに摂食中枢にも作用することにより、エネルギー代謝・恒常性の維持に関与している¹⁾。閉経後などエストロゲン欠乏・低下の状態では、インスリン抵抗性、耐糖能障害、脂質異常、肥満、血中レプチンや炎症性マーカーの増加、アディポネクチン分泌の低下などが生じる(図1)。

エストロゲン受容体(ER)とエネルギー代謝

閉経後はエネルギー消費の変化や内臓脂肪の増加が生じる。実際、卵巣摘除(ovariectomy; OVX)後の動物では食事摂取と脂肪量の増加が観察され、エストロゲンや選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulators; SERM)であるタモキシフェン(tamoxifen; TAM)の投与により回復する²⁾³⁾。この現象はERα欠損マウスではみられないこと、ERβ欠損マウスは肥満や代謝異常を認めないことから、主にERαを介した作用であることが示された⁴⁾。アロマトーゼ欠損マウスでは、局所のエストロゲン濃度の低下により、雌雄ともに肥満が進行した。ERα欠損マウスにおいても、雌雄ともに脂肪量の増加が認