

トピックス

アディポサイトカインと生活習慣病

吉本 勝彦, 岩田 武男, 水澤 典子

はじめに

徳島県は1993年以来、糖尿病による死亡率1位が14年間続いている。徳島県の「県民健康・栄養調査」(2003年)によると、県民の4人に1人が糖尿病と疑われる計算になる。糖尿病が疑われる人のなかで、BMI(体格指数)が25以上の肥満の割合は47.4%(全国平均:23.4%)、上半身肥満の疑いのある人は40.4%(全国平均:19.1%)と、いずれも高い比率だった。1日の歩行数も、県民平均は5,634歩であり、全国平均の7,103歩に比べ1,400歩以上も少ないという結果が得られている。

図1に昭和25年からの徳島県の糖尿病死亡率を全国平均と比較したものを示す。昭和25年の調査開始時から糖尿病死亡率は全国平均を上回っている。四国の他の県も上位を示すことから、地域的に糖尿病に罹患しやすい遺伝子型を有する人が多い可能性は否定できない。しかし

ながら、まずは生活習慣を是正することにより肥満者を減少させることが重要である。

本稿では脂肪組織で産生される代表的なアディポサイトカインの作用、血清アディポサイトカイン値が2型糖尿病発症の予測因子となりうること、また歯周病とアディポサイトカインの関連を紹介する。

1. 脂肪組織の新たな役割

近年の肥満や糖尿病の研究の進歩から、脂肪組織は、人類を飢餓から生き延びさせてきたエネルギー貯蔵機能の他にも、大切な役割を果たしていることがわかってきた。脂肪組織は中性脂肪を貯蔵するだけでなく、血糖値、血清中性脂肪値や血圧を調節したり、抗動脈硬化作用を示す物質を産生・分泌している¹⁾。これらの物質を「アディポサイトカイン」と総称している。

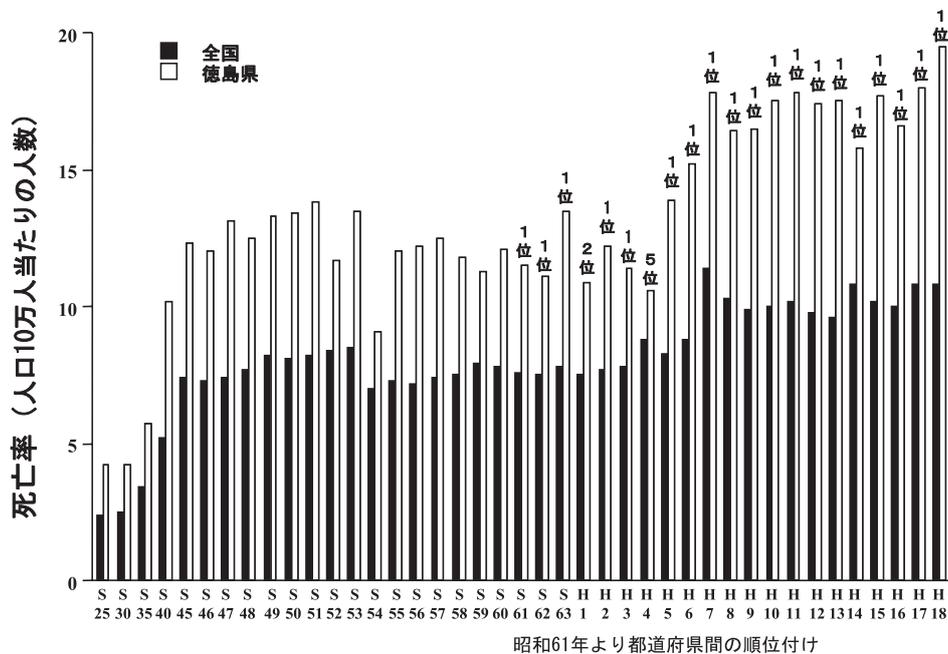


図1 糖尿病死亡率の年次推移

脂肪組織には成熟脂肪細胞とその周囲の間質・血管画分 (stroma-vascular fraction, SVF) 細胞がある。SVF 細胞には脂肪前駆細胞, マクロファージ, 血管内皮細胞などが含まれる。成熟脂肪細胞から主に分泌されるアディポサイトカインとしてレプチンやアディポネクチンがあり, SVF 細胞が主に分泌するものとして TNF (tumor necrosis factor)- α , IL-6, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, 別名 CCL2), レジスチンなどがある。小型の脂肪細胞からは肝臓や骨格筋でのインスリン感受性亢進作用を有するアディポネクチンが分泌される。中性脂肪の蓄積により脂肪細胞が肥大化していくとアディポネクチン分泌が低下する。さらに, インスリン抵抗性を誘導する TNF- α , IL-6, MCP-1, FFA (遊離脂肪酸) などの分泌が亢進する。さらに, MCP-1 の作用を介して脂肪組織にマクロファージの浸潤が認められ, 浸潤マクロファージと肥大化した成熟脂肪細胞が相互作用することにより炎症が惹起される。この脂肪組織の炎症は脂肪組織のアディポサイトカインの発現変化を誘導し, 肝臓や骨格筋などでインスリン抵抗性を引き起こす。

2. 代表的なアディポサイトカイン

(1) TNF- α

TNF- α は肥満マウス脂肪組織で発現が亢進し, その作用をブロックするとインスリン抵抗性が改善されることから, インスリン抵抗性発症に関与している可能性が Spiegelman らにより示された。肥満モデルのマウスやラットおよび肥満 2 型糖尿病患者の脂肪組織では, TNF- α mRNA 発現レベルの有意な上昇が認められている。可溶性の TNF- α 受容体-IgG キメラ蛋白を Zucker ラットに投与して TNF- α を中和すると, インスリン抵抗性状態が軽減すること, さらに日本人関節リウマチ患者, 特に女性患者に対するインフリキシマブやエタネルセプトなどの抗 TNF- α 療法は, 血中アディポネクチン値の増加をもたらすことが明らかにされている。

(2) レプチン

レプチンは遺伝的肥満マウスである *ob/ob* マウスの原因遺伝子がコードする蛋白として発見された。レプチンは主に脂肪組織で産生され, 視床下部に働きかけ強力な摂食抑制作用を示す。肥満者は高い血清レプチン値を示すことが知られており, レプチン作用に対し抵抗性を示していると考えられている。一方, 脂肪萎縮性糖尿病では, 脂肪組織が極めて少ないため血清レプチン値が非常に低値を示し, 高中性脂肪血症, 脂肪肝, インスリン抵抗性を認める。これらの症例に対するレプチン補充法の有効性が示されている。骨格筋では, レプチンは骨格筋への直接作用と視床下部-交感神経系の作用により AMP キナーゼを活性化し, その結果アセチル CoA カルボキシルラーゼ活性を抑制することにより脂肪酸酸化を促進させる。

(3) アディポネクチン

アディポネクチンの血清濃度は, 他のアディポサイトカインと比較して 5~10 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度で, 血清中では多量体で存在する。多くのアディポサイトカインは肥満度とともに血清濃度は増加するが, 血清アディポネクチン濃度は BMI と逆相関を示す。病態との関連では, 冠動脈疾患, 2 型糖尿病, 大血管症合併例で血清濃度が低下している。アディポネクチンの欠損マウスでは血管内膜肥厚の増大が認められること, apoE 欠損マウスではアデノウイルスによるアディポネクチン高発現により動脈硬化の発症・進展が抑制されることが報告されている。さらにアディポネクチンがインスリン抵抗性を改善させるとの報告がある。すなわち, アディポネクチンは AMP キナーゼ活性化を介して肝臓・骨格筋の中性脂肪含量を減少させ, 肝臓での糖新生を抑制し骨格筋における糖取り込みを亢進させる。

(4) Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

PAI-1 は, plasminogen activator を阻害することにより線溶系を障害し, 血栓形成を誘導するため, PAI-1 の増加は肥満者の心血管系疾患の増加に寄与していると考えられる。PAI-1 の mRNA 発現および血清濃度は内臓脂肪量と正の相関を示す。

(5) レジスチン

レジスチンは齧歯類の実験モデルでは肥満により産生・分泌が増加する。組換えレジスチンを投与されたマウスはインスリン抵抗性と耐糖能低下を示す。さらに, レジスチンの中和抗体投与はインスリン抵抗性を減弱させること, またレジスチン欠損マウスでは肝臓におけるグルコース産生・放出の低下により, 絶食後に低血糖を示す。ヒトにおいては, レジスチンはマクロファージで発現しているが, 肥満やインスリン抵抗性との関連性に一定の見解は得られていない。

(6) Retinol-binding protein 4 (RBP4)

インスリン抵抗性を示すモデルマウスや肥満および 2 型糖尿病を有するヒトにおいて血清 RBP4 値は増加しており, インスリン抵抗性改善薬であるロシグリタゾン投与によって血清 RBP4 値は正常化する。また, ヒト RBP4 を過剰発現させたトランスジェニックマウスや, 組換え RBP4 を注射した正常マウスでは, インスリン抵抗性が惹起される。逆に, RBP4 遺伝子を欠損させるとインスリン感受性は増強する。

(7) マウス脂肪前駆細胞株である 3T3L1 細胞やヒト脂肪前駆細胞株を脂肪細胞に分化させた際の分泌蛋白の解析 (secretome 解析)^{2,3)} が進められ, 上記のアディポサイトカインの他にも, 数多くの蛋白が脂肪細胞から分泌されることが明らかにされた。

3. 2型糖尿病の発症予測因子としての アディポサイトカイン

中国人のコホート研究において、脂肪細胞で産生される Adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP, 別名 FABP4) の血清値は、肥満、インスリン抵抗性のバイオマーカーであるだけでなく、2型糖尿病の発症予測因子であることが示された⁴⁾。FABP4 は脂肪細胞やマクロファージの細胞質に存在する他に、シグナル配列を有さないが血液にも分泌される。FABP4 はリガンドを細胞質から核内受容体である PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) に運び、本受容体の転写活性を高めることが知られている。また、FABP4 を阻害する低分子化合物をマウスに経口投与すると、動脈硬化や2型糖尿病を改善できることが報告された⁵⁾。

今後、成熟脂肪細胞や SVF 細胞から分泌される種々のアディポサイトカインの血清濃度と臨床経過を検討することにより、採血時にその血清値を測定すれば、数年後2型糖尿病を高率に発症することが予知できるマーカーを同定することが重要である。

4. 歯周病とアディポサイトカイン

歯周病菌で産生される内毒素が、白血球、脂肪組織や肝臓からの TNF- α 産生を促進してインスリン抵抗性を惹起し、糖尿病コントロールを増悪させている可能性がある。一方、歯周病が糖尿病だけではなく、肥満とも密接な関連があり、肥満の人あるいはメタボリックシンドロームの構成成分の数が多い人ほど歯周病罹患率が高まることが明らかにされている^{6,7)}。肥満、糖尿病時の歯周病の発症・増悪にどのようなアディポサイトカインが関与しているかについては今後明らかにすべき課題である。

おわりに

肥満は従来身体状況として捉えられていたが、今や急増する生活習慣病の中心に位置している。鍵となるアディポサイトカインが同定されれば、それを標的とした治療法の開発が可能となる。

文 献

- 1) 吉本勝彦: メタボリックシンドロームって何? DENTAL DIAMOND 32, 76-79 (2007)
- 2) Alvarez-Llamas G, Szalowska E, de Vries MP, Weening D, Landman K, Hoek A, Wolffenbuttel BH, Roelofs H and Vonk RJ: Characterization of the human visceral adipose tissue secretome. Mol Cell Proteomics 6, 589-600 (2007)
- 3) Zvonic S, Lefevre M, Kilroy G, Floyd ZE, DeLany JP, Kheterpal I, Gravois A, Dow R, White A, Wu X and Gimble JM: Secretome of primary cultures of human adipose-derived stem cells: modulation of serpins by adipogenesis. Mol Cell Proteomics 6, 18-28 (2007)
- 4) Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, Cheung BM, Janus ED and Lam KS: Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. Diabetes Care 30, 2667-2672 (2007)
- 5) Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, Kono K, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Sulsky R, Robl JA, Parker RA and Hotamisligil GS: Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. Nature 447, 959-965 (2007)
- 6) Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M and Ohshima A: Relationship between upper body obesity and periodontitis. J Dent Res 80,1631-1636 (2001)
- 7) Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M and Yamashita Y: Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. J Dent Res 86, 271-275 (2007)