

総 説

脂肪細胞の科学

中屋 豊, 松嶋 理恵, 森島 真幸, 原田 永勝

徳島大学医学部特殊栄養学講座

(平成15年8月15日受付)

(平成15年9月17日受理)

はじめに

現在わが国では生活習慣病が激増しているが、その根本的要因は高脂肪食や運動不足による肥満の増加と、それに伴うインスリン抵抗性の増大である。脂肪細胞は、細胞質はほとんど無く、大部分を中性脂肪で占められているため、従来はエネルギーを貯蔵するのみの機能を持つ細胞と考えられていた。各組織の発現遺伝子パターンの比較検討より、脂肪組織は他の臓器に比べてかなり多くの分泌蛋白の遺伝子を発現していることが明らかになった¹⁾。すなわち発現遺伝子の約20~30%がホルモン、増殖因子、サイトカインといったいわゆる内分泌蛋白である。すなわち、脂肪組織は身体の10~30%の容量を占め、血流分布も多いことより、脂肪組織は生体中最も大きな内分泌臓器であるということがいえる。

このような脂肪組織由来内分泌因子をアディポサイトカイン(Adipocytokine)と呼んでいる。これらのアディポサイトカインは生理的作用を有し、特に生活習慣病に関係の深い糖・脂質代謝異常、血圧の調節、動脈硬化の発症・進展などを調節する(図1)。興味深いことは、脂肪細胞とインスリン抵抗性が明らかになっていたが(図2)、最近では、その他にも血圧、動脈硬化の発症にも関連するサイトカインが分泌されていることが明らかになり、生活習慣病に最も重要な組織として認識されるようになった。本総説では、生活習慣病に関与する3つのアディポサイトカインについて述べる。

1. TNF (Tumor Necrosis Factor) α

脂肪細胞や肝細胞において、TNF αはTNF α受容体に結合し、インスリン受容体の基質であるIRS 1のセリンをリン酸化(本来はチロシンリン酸化)することで

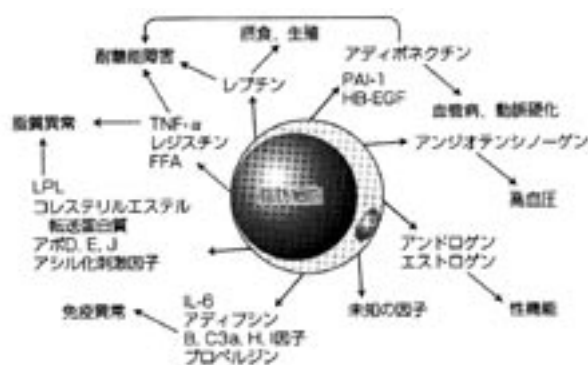


図1 アディポサイトカイン

脂肪細胞は多くのサイトカイン(アディポサイトカイン)を分泌している。これらのアディポサイトカインは生理機能を持ち、生活習慣病と関連の深い疾患の発症・進展にかかわっている。文献6より引用。

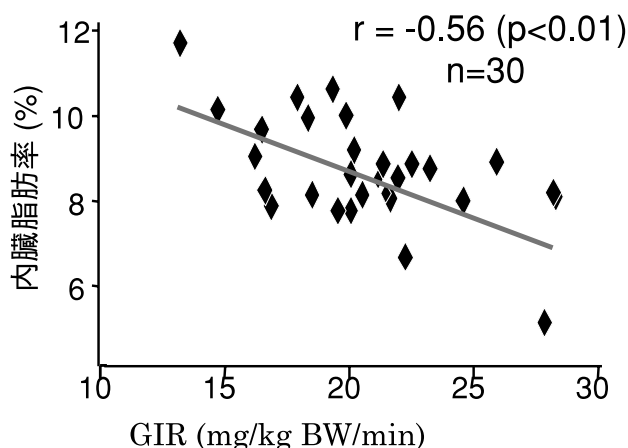


図2 内臓脂肪とインスリン抵抗性の関係
ラットの内臓脂肪量とインスリン抵抗性の指標である glucose infusion rate は有意な相関を示す。

インスリン作用を減弱させる²⁾。脂肪細胞が肥大するとTNF αの分泌が増加し、筋肉、脂肪組織、肝臓でのインスリンの作用を抑制することにより、糖利用を抑制し、

インスリン抵抗性を引き起こすと考えられている。また TNF α は動脈硬化発症にも関わると考えられており、肥満時の動脈硬化症の発症と深い関係があるとされている。さらに、TNF α は、後述するアディポネクチンの遺伝子転写を抑制することによりアディポネクチンの産生・分泌を減少させる。

2 . PAI 1 (plasminogen activator Inhibitor 1)

肥満の患者では、特にインスリン抵抗性を示す患者では、心筋梗塞、脳梗塞等の血栓性疾患が多い。しかし、その機序は不明で、いったいインスリン抵抗性の何が動脈硬化を起こすのかはまったく知られていなかった。アディポサイトカインのうち PAI 1 は早くから動脈硬化の発症との関わりが検討されてきた。生体内で凝固と線溶は多くの因子によりそのバランスが保たれており、凝固の亢進、あるいは線溶の低下が血栓性疾患の発症につながる。PAI 1 はプラスミノゲンアクチベーターを抑制し、プラスミン生成を妨ぎ、線溶活性を低下させ、血栓形成傾向に傾く。脂肪蓄積にともない、脂肪組織での PAI 1 遺伝子発現量は上昇する。脂肪から直接分泌される血中 PAI 1 の上昇が、肥満と血栓性疾患とを直接結びつける因子であることが示された³⁾。

3 . アディポネクチン

前述の PAI 1, TNF α がいずれも肥満・脂肪蓄積で上昇するのに対し、アディポネクチンの血中濃度は肥満者において低下し、逆に減量によって増加する。また、前述の肥大脂肪細胞において発現上昇する TNF α は、オートクライン・パラクライン的に働いて、アディポネクチン遺伝子の発現を抑制する。すなわち両者は逆相関の関係にある。

アディポネクチンはインスリン感受性増強ホルモンとしての機能を有する。肥満において生じるアディポネクチンの分泌低下が、インスリン抵抗性ひいては糖尿病を発症させる。サルを用いた検討では、過食・運動不足により発症する糖尿病において、インスリン抵抗性の指標である高インスリン血症および糖尿病が発症する前からすでにアディポネクチンの濃度が低下していることが観察されている。また、ヒトにおいても、血中アディポネクチン濃度は、インスリン抵抗性の指標や、糖尿病の重症度に比例して低下している⁴⁾。さらに糖尿病マウスに、

アディポネクチンを補充することにより糖尿病が改善されることも報告されている。

さらに興味深いことは、アディポネクチンが抗動脈硬化作用を有することである。アディポネクチンは正常血管内皮下では認められないが、傷害された動脈血管内皮下に認められている。図3に示すように、アディポネクチンは、血管内皮細胞において接着分子の発現を抑制し、血管内皮細胞と単球との接着を阻害する⁵⁾。また、マクロファージの泡沫化を抑制し、さらに種々の増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖を抑制する作用も有する。アディポネクチン・ノックアウトマウスの研究でも、アディポネクチンの欠乏が血管病変をおこし、アディポネクチンの補充により血管病変の改善がみられている。ヒトにおいても動脈硬化性疾患、冠動脈疾患では血中アディポネクチンが低下している。

おわりに

従来、生活習慣病、特に動脈硬化、高血圧などとインスリン抵抗性と脂肪細胞の関係についての詳細なメカニズムは明らかになっていなかった。しかし、最近の脂肪から分泌されるサイトカインの機能解析により、これらの関連が明らかにされた。インスリン抵抗性を示す状態では、脂肪細胞の蓄積があり、インスリン抵抗性をきたすサイトカインとともに動脈硬化の進展に関係のあるサイトカインの分泌異常が存在するために、インスリン抵抗性の患者では動脈硬化性疾患が多発するという機構が明らかになった。

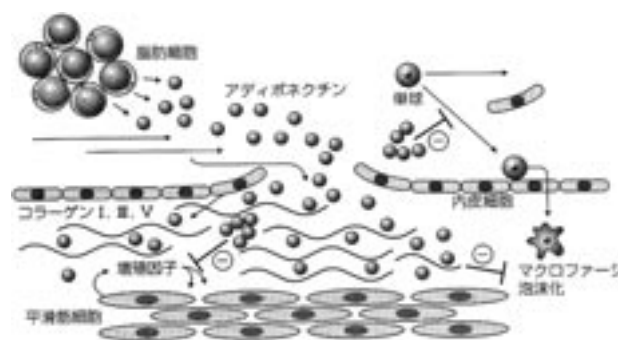


図3 アディポネクチンの抗動脈硬化作用

アディポネクチンは接着分子の発現を抑制し、単球の血管内皮への接着を抑制し、またマクロファージの泡沫化も抑制する。また、マクロファージから分泌される増殖因子による平滑筋細胞の増殖・遊走を抑制する。文献6より引用。

文 献

- 1) Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Mizuno, K., *et al* : Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* ,190 : 227 235 ,1997
- 2) Hotamisligil, GS., Shargill, NS., Spiegelman, BM. : Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* ,259 : 87 91 ,1993
- 3) Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., *et al* : Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.*, 2 : 800 803 ,1996
- 4) Lindsay, RS., Funahashi, T., Hanson, RL., Matsuzawa, Y., *et al* : Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* , 360 : 57 58 ,2002
- 5) Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., *et al* : Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* ,100 : 2473 2476 ,1999
- 6) 下村伊一郎, 船橋徹, 松澤佑治 : アディポサイトカイン . *日本内科学会雑誌* ,92 : 65 71 ,2003

Science of adipose tissue

Yutaka Nakaya, Rie Matsushima, Masaki Morishima, and Nagakatu Harada

Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Adipose tissue secretes a variety of bioactive molecules (adipocytokines) that directly contribute to the development of life-style related diseases, such as diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. TNF- α is a well-known inhibitor of insulin signaling and PAI (plasminogen activator inhibitor)-1 contributes to thrombus formation. Adiponectin has an action both insulin sensitivity and anti-atherogenic action. Interestingly, low plasma adiponectin concentrations were observed in patients with obesity, coronary artery disease (CAD), and type 2 diabetes. Adiponectin from the plasma adhered to the injured artery and suppressed the endothelial expression of adhesion molecules, the proliferation of vascular smooth muscle cells, and the transformation of macrophage to foam cells. These findings support that accumulation of fat produces not only insulin resistance but also atherosclerosis in obese subjects.

Key words : adipocytokines, adiponectin, fat tissue, tumor necrosis factor, plasminogen activator inhibitor-1, atherosclerosis