

脂肪細胞の分子生物学 - 脂肪蓄積 と血管病発症の分子機構

特集 プロジェクト研究

松澤 佑次*, 船橋 徹**

molecular biology of adipocytes-molecular mechanism
of adipose tissue accumulation and vascular diseases

Key Words : 内臓脂肪, 脂肪細胞, アディポサイトカイン, 成人病, 生活習慣病

はじめに

糖尿病, 高脂血症, 高血圧などは現代のわが国において急増しており, またこれらの疾患を基盤とした動脈硬化性疾患(心筋梗塞や脳梗塞など)は, 癌とならんで我が国の脂肪原因の上位を占める重要な疾患である。これらの疾患は従来成人病と言われたが, 最近では生活習慣病(life style-related diseases)とも呼ばれるように, その発症には生活習慣が大きく影響することが知られており, 中でも自動車文化の発達に伴う運動不足や, 食料事情の改善による過食といった個体の過エネルギー状態およびその結果である脂肪組織の過剰蓄積つまり肥満が上に挙げた多彩な成人病の共通の基盤として存在すると考えられている。しかし, 肥満によってなぜ, 多彩な病態が起こるのかについての分子メカニズムは未だ明らか

にされていない。未来開拓堆事業では, 成人病一遺伝と環境一をテーマのひとつとしているが, 私達は, この中で環境因子として最も重要な肥満を取り上げ, 病態発症に至るメカニズムを分子レベルで解明する目的で, 「脂肪細胞の分子生物学-脂肪蓄積と血管病発症の分子機構」のプロジェクトを立て研究を進めている。

動物は誕生から今日までの長い歴史において, 食物の欠乏を克服することによって生存してきたという過言ではないが, その際に脂肪組織を構成する細胞(脂肪細胞, adipocytes)は食物を過剰に摂取した時に余剰エネルギーを脂肪に変えて備蓄することによって飢餓に備える重要な機能を有している。しかし, 脂肪細胞は単に変動的にエネルギーを備蓄するだけではなく, 最近の私達の研究によって, 種々の生理活性物質を合成, 分泌して周辺臓器や遠隔臓器の細胞現象に大きな影響を与えている可能性が明らかになってきた。また, 肥満という脂肪組織の過剰蓄積がもたらす糖尿病などの病態の発症は単に皮下脂肪の蓄積量が規定するのではなく, 腹腔内臓脂肪の蓄積が重要であることも明らかになったことより脂肪細胞の部位別の機能の解析も課題となった。このような背景をもとに, 従来, 単に体格を規定する組織として生物学的にあまり重要視されなかった脂肪細胞が, 極めてユニークな形態や性質を持つことを明らかにし, さらにその未知の機能を明らかにすることによって, 上記の病態の発症機構を分子レベルで解明しようとするのが, このプロジェクトである。



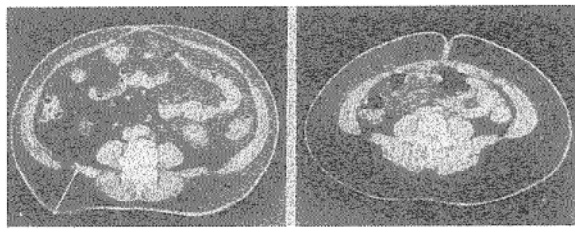
*Yuji MATSUZAWA
1941年10月18日生
昭和41年大阪大学医学部医学科卒業
現在, 大阪大学大学院分子制御内科学
(第二内科), 教授, 医学博士, 内科学,
代謝学, 動脈硬化
TEL 06-6879-3730
FAX 06-6879-3739



**Tohru FUNAHASHI
1954年9月25日生
昭和54年金沢大学医学部卒業
現在, 大阪大学医学部, 分子制御内科学
(第二内科), 医学部講師
昭和63年7月 医学博士号修得, 循環
器内科学
TEL 06-6879-3732
FAX 06-6879-3739
E-Mail tohru@imed2med.osaka-u.
ac.jp

1. 本プロジェクトの臨床的背景 - 体脂肪の蓄積部位と疾病 -

肥満は一般には皮下脂肪の蓄積を想定されていた。



Visceral fat obesity Subcutaneous fat obesity

図 1

しかし、私達が世界に先駆けて開発したCTスキャンによる脂肪分析法によって、それまで評価することができなかった腹腔内の腸間膜に脂肪が蓄積したタイプの肥満が存在することが明らかとなり、このタイプを「内臓脂肪型肥満と呼んだ。(図1)内臓脂肪型肥満は皮下脂肪型肥満に比べ、糖尿病、高脂血症、高血圧や動脈硬化症疾患の発症頻度が高いことがわかり、いわゆる成人病の基盤としての肥満は、この内臓脂肪の蓄積が重要な鍵を握っていることがわかった。内臓脂肪の蓄積要因としては、男性ホルモン、(女性ホルモン皮下脂肪の蓄積要因)、加齢、蔗糖(砂糖)の過剰摂取、運動不足などが挙げられるがとくに運動の影響が大きいことが明らかになっている。遺伝性の要因としては脂肪細胞のβ3-アドレナリン受容体(アドレナリンにより脂肪を分會するさいのレセプター)の遺伝性変異が知られている。臨床的には、肥満の範ちゅうに入らない正常体重でも内臓脂肪の蓄積した例があり、この場合も成人病を発症しやすく、私達は、多彩な成人病を有し、とくに心筋梗塞などの血管病を発症しやすい病態として内臓脂肪症候群という概念を確立した。

2. 本プロジェクトの基礎医学的背景

1) 内臓脂肪の代謝学的特性

内臓脂肪は、代謝的に活性の強い脂肪細胞で構成されており、肥満していく過程でも、初期に速やかに脂肪合成を行い、逆に肥満が解消する過程つまりエネルギー不足や運動時には、速やかに反応して脂肪を分解してエネルギーを放出することが明らかとなっている。皮下脂肪は逆に徐々に蓄積し、また脂肪分會も緩徐である。脂肪組織におけるエネルギー蓄積を貯金にたとえると、皮下脂肪は定期貯金、内臓脂肪は普通貯金にたとえられる。従って内臓脂肪の蓄積した症例では、その蓄積量に応じて、その代謝産物である遊離脂肪酸(FFA)が多量放出してい

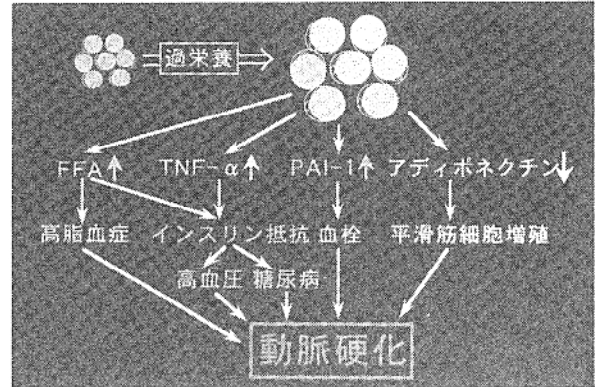


図 2

る。また内臓脂肪から放出されたFFAはすべて門脈循環を介して肝臓に流入していき、それが脂肪合成を、亢進させたり、糖代謝に影響して血糖を上昇させることが示されている。つまり内臓脂肪から放出されるFFAが、高脂血症や、糖尿病の発症に大きな役割を持っていることが示されてきた。(図2)

2) 脂肪組織の発現遺伝子とその意義

臨床的及び代謝学的観察より得られた脂肪蓄積、とくに内臓脂肪蓄積の病態発症への関与を、さらに分子レベルで解明するためには、脂肪細胞の分子特性を明らかにする必要がある。私達は、大阪大学細胞生体工学センターの松原名誉教授、大久保助教授らとの共同研究で、大規模ランダムシークエンスによる脂肪細胞発現遺伝子の解析を行ってきた。松原研では、どの遺伝子が、どの組織に発現しているかを調べ、その組織の性質、遺伝子の役割を明らかにしようとする、いわゆるbody map作成を進めている。脂肪組織は予想としては、先に述べたように

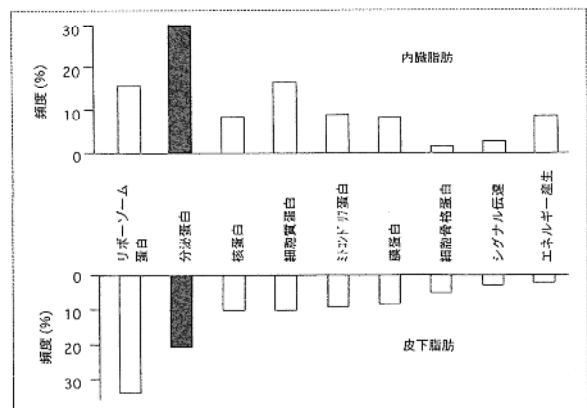


図 3 内臓脂肪、皮下脂肪発現遺伝子の機能別、細胞局在別分類

エネルギー備蓄のための受動的な組織であると思われたのが、意外なことに生理活性を持つ分泌蛋白をコードする遺伝子の発現頻度が高く、皮下脂肪では約20%、内臓脂肪では実に30%にも達した(図3)。これらの分泌蛋白のなかには、補体、増殖因子、腫瘍壊死因子などが含まれ(これら脂肪細胞から分泌される生理活性物質をアディポサイトカインと名付けた)は、元来生体で重要な働きをしていると考えられるが、過栄養で、肥満状態になると過剰蓄積した脂肪組織からこれらアディポサイトカインの過剰分泌が起こり病態発症につながるものと考えられる。現在まで明らかにされてこそとして腫瘍壊死因子(TNF- α)によって、インスリンのシグナル伝達が障害され、インスリン感受性低下から糖尿病が発症することや脂肪細胞として内臓脂肪から血栓形成や動脈硬化の発症に関与するプラスミノゲン活性因子インヒビタータイプ1 (PAI-1)が分泌され、内臓脂肪の蓄積と共にその合成が著しく亢進して血管病の発症に関連する事実が挙げられる。(図2)

3) 新しい脂肪細胞特異的遺伝子の発見

今までに分析した約1500のクローン、(約950種類の遺伝子)のうち、データバンクに登録されている既知ものは、約35%にしかすぎず、残りの65%は、未知の遺伝子である。今後、それらを同定し、機能を解明していくことが、脂肪組織の生理機能を解明する基盤となる。脂肪細胞において、最も強く発現している遺伝子は未知のものであり、adipose most abundant transcript-1 (apM1)と名付けたが、この遺伝子産物は、コラーゲン様で、補体のC1qホモロジーのある蛋白であることがわかり、アディポネクチンと名づけられた。この物質は血管平滑筋細胞の増殖を強く抑制する作用を持っている。また脂肪細胞のみから分泌しているのかかわらず、体脂肪の蓄積した肥満では、肥満度に逆比例して血中レベルが低下するという意外な結果が得られた。このアディポネクチンはPAI-1, TNF- α , あるいは、最近注目されているレプチン等とは全く逆に脂肪組織の蓄積時に分泌不全が起こり、結果的に平滑筋細胞の増殖抑制機構が障害されて血管病へとつながるものと考えられる。(図2)

脂肪組織特異性遺伝子で、新しいものとして、私達は、水チャンネルのaquaporinファミリーを同定した。aquaporinは、もともと腎臓で見出された、水の転送にかかわる重要な分子で、この異常は、尿

量の調節が傷害され、多尿を来す腎性尿崩症という疾患の原因になることがわかっている。私達が同定した脂肪細胞特異的なaquaporin adiposeは、水のみでなくグリセロールの転送機能を持つことが明らかになっている。脂肪細胞のトリグリセライドが分解されるとFFAとグリセロールを生じるが、その際、細胞内から細胞外へグリセロールを転送する必要がある、今回はじめてその分子機構が明らかになったわけである。

3. 本プロジェクトの将来展望

本プロジェクトは、今まで述べてきた背景をもとに、未だ全貌の明らかになっていない脂肪細胞の分子生物学的特性とその生体現象における機能を明らかにすることを目的としたものである。脂肪細胞に存在する遺伝子の中で既知のものは、その存在意義と肥満に関連する病態発症における役割を明らかにする。また、未知の遺伝子についてはさらに同定を続けていき、それらの生理的意義を解明していく。現時点で見出されているアディポネクチン、aquaporin adiposeについては、ノックアウトマウスの作成を行っており、生体における生理的意義の解明が間もなくなされるものと思われる。

一方、脂肪細胞は、私共の身体を構成する細胞の中で、最も大きく容量を変化させる細胞であり、また他の細胞と異って、充満したトリグリセライドのために、細胞質と核が細胞膜周辺に圧排されて存在しているという特異な形態を有している。このような脂肪細胞が、容量の変化に応じて重要な生理活性物質の合成、分泌が活発に変化するの、どのような分子機構に基づくのかを明らかにしなければならない。またなぜ脂肪細胞が他の細胞よりもはるかに大きく容量を変化できるのかについても解明する必要がある。さらにこれらの脂肪細胞の生物学的な特徴と疾患発症の関連をとくに内臓脂肪に、重点を置いて明らかにしていく。

即ち本プロジェクトは、多彩な成人病の発症の重大な鍵を握っていることが明らかになった脂肪組織を巨大な内分泌臓器として促え、栄養状態に応じて活発に容量を増減しながら、多くの生理活性物質の合成分泌も変化させることによって、多彩な病態の発症や(図3)生体防御に貢献する脂肪細胞の解明をめざすものである。

文 献

- 1) Fujioka, S. et al *Metabolism* 36. 54-59, 1987
- 2) Nakamura, T et al *Atherosclerosis* 107, 239-246, 1994
- 3) Maeda, K, et al *Gene* 190 227-235, 1997
- 4) Shimomura, I et al *Nature Medicine* 2, 800-802, 1997
- 5) Maeda, K. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 221, 286-289, 1996