

## 病態基盤としての肥満

石垣 泰<sup>1</sup> 片桐 秀樹<sup>2</sup>

**要 旨：**わが国では内臓脂肪に関する研究の蓄積があり、2005年に発表されたメタボリックシンドローム診断基準では、内臓肥満が必須条件として重要視されている。内臓脂肪から産生されるアディポサイトカインは多彩な作用を持ち、メタボリックシンドロームを構成する種々の代謝異常を引き起こすことがわかってきた。内臓脂肪が全身にさまざまな作用を及ぼしていることが、メタボリックシンドローム発症の基盤として重要である。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 423-428)

Key words: visceral fat, adiponectin, leptin, free fatty acid

### はじめに

動脈硬化性疾患の発症・進展の予防にLDL( low density lipoprotein )コレステロール( LDL-C )低下が重要であることは、すでに広く認められている。しかし、LDL-Cを管理してもなお動脈硬化の進展する例が多く存在することから、1980年代後半から“ beyond cholesterol ”の概念が広まり、複数の研究者が動脈硬化発症基盤として新たな概念を提唱した。それらのポイントは耐糖能異常や高血圧、高中性脂肪血症といった複数の代謝異常が重積することであったが、病態の背景として肥満やインスリン抵抗性の存在を重視している点が共通していた。代謝異常の重積という疾患概念はメタボリックシンドロームと呼ばれるようになり、2000年前後にはインスリン抵抗性を重視したWHOの基準と内臓肥満を重視したNCEP( National Cholesterol Education Program )の基準が示され、世界中で広く用いられるようになった。

本邦の松澤らは、CTによる内臓脂肪の解析結果に基づき、世界に先駆けて内臓脂肪蓄積が代謝異常や動脈硬化に結びつくことを明らかにし、「内臓脂肪症候群」という概念を提唱した<sup>1)</sup>。こうした日本独自の内臓脂肪に関する知見を基盤に、内臓脂肪蓄積を必須項目とし、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧のうち2つ以

上の代謝異常の合併を条件とした日本のメタボリックシンドロームの診断基準が2005年に発表された<sup>2)</sup>。

本稿では、メタボリックシンドロームの成り立ちを理解するために、近年研究が盛んな脂肪組織の役割や肥満から種々の代謝異常が生じる機序について述べていきたい。

### メタボリックシンドローム診断基準と肥満

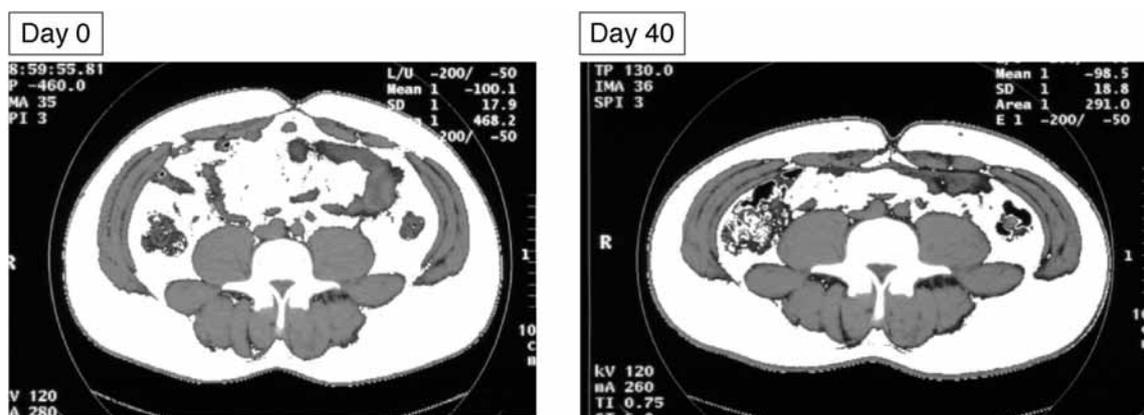
わが国の診断基準では、内臓脂肪型肥満が必須とされている点が特徴的である。これは、先に述べたように、松澤をはじめとする大阪大学のグループが内臓脂肪の機能や病態との関係につき長年にわたり研究を積み重ねてきた成果に基づいている。これまでの研究の結果、日本人では臍高での内臓脂肪面積が100cm<sup>2</sup>を超えると男女ともに複数の代謝異常を発症する率が高まることから、これをカットオフポイントとして内臓脂肪型肥満と診断されている。この内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>に相当するウエスト周囲径の平均が、男性85cm、女性90cmであることからわが国の診断基準が定められた。

しかし、本邦以外のウエスト周囲径の基準をみると、NCEPの基準では男性102cm、女性88cm、IDFのアジア系人種の基準では男性90cm、女性80cmとされており、男女の基準値の大小が逆になっていることが目につく。これは諸外国では日本ほどCTスキャンが普及していないため、内臓脂肪面積を正確に測定しておら

2006年7月10日受理

<sup>1</sup>東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野

<sup>2</sup>東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター再生治療開発分野



	Day 0	Day 40
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	175.5	69.7
Subcutaneous fat area (cm <sup>2</sup> )	292.7	221.3
V / S ratio	0.60	0.31

**Figure 1** Visceral fat accumulation rapidly decreased during 40 days admission by diet and exercise therapy.

ず、単にBMI (body mass index) を当てはめたためのずれと考えられている。わが国のウエスト周囲径の基準については、90cm以上の女性は少ない、また脳心血管イベントとの相関が低いといった問題点が挙げられており、今後も議論が予想される。

IDFのメタボリックシンドロームの診断基準でもウエスト周囲径を採用しており、内臓脂肪型肥満が全身の代謝に悪影響を及ぼすことは広く認知されている。減量を試みると、皮下脂肪に比べ内臓脂肪は減りやすく (Fig. 1)、その減少に伴い耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧といった種々の代謝異常が改善してくる。日常の診療で経験するこうした経験からも、メタボリックシンドローム発症の基盤として内臓脂肪蓄積が重要であることがわかる。

### 脂肪組織の役割

#### (1) アディポサイトカイン

それでは、なぜ肥満があるとさまざまな代謝異常が出現するのであろうか。

従来、脂肪組織はエネルギー源としての脂肪を蓄えるだけの貯蔵庫としか考えられていなかった。しかし、レプチンの発見以来、脂肪組織は多くの内分泌因子 (アディポサイトカイン) を分泌する体内最大の内分泌

臓器として注目されている。

一般的に脂肪の蓄積は、さまざまな代謝異常を発症させ、増悪させる因子と考えられている。しかし一方で、脂肪組織を欠損すると強いインスリン抵抗性を伴った脂肪萎縮性糖尿病を発症することが、以前から知られていた。このことから、正常な脂肪組織の存在は生体の正常な代謝の維持に重要であり、アディポサイトカインがその鍵を握っていると考えられた。

アディポサイトカインはこの数年で飛躍的に解明が進み、糖・脂質代謝や血管の恒常性維持に影響を及ぼしており、その分泌異常はメタボリックシンドローム発症の分子基盤として重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

脂肪組織の増大、すなわち肥満するに従い、メタボリックシンドローム発症に促進的に働くと考えられるTNF $\alpha$ やレジスチン、PAI-1の発現が増強する。

TNF $\alpha$ は骨格筋や脂肪細胞におけるインスリンによる糖取り込みを抑制し、インスリン抵抗性を引き起こすことが知られている<sup>3)</sup>。また、後述するアディポネクチンを阻害する作用を有しており、メタボリックシンドロームの発症・進展に重要な役割を果たしていると考えられる。

レジスチンは、肥満、インスリン抵抗性の増大に

伴って、脂肪組織での発現が増強する分子として最近発見された。マウスを用いた研究から、肝臓の糖新生を増加させることでインスリン抵抗性を引き起こすと考えられている<sup>4)</sup>。

PAI-1は肝臓のみならず、肥満に伴って脂肪組織での発現が上昇する<sup>5)</sup>。PAI-1は線溶系を阻害し、血栓形成を促進することや、急性心筋梗塞の発症予測因子であることが知られており、肥満と心血管障害を密接に結びつける因子として興味深い。

レプチンも脂肪蓄積に伴い、その分泌が増大する。主な作用は、視床下部食欲中枢に作用して食欲を抑制することであるが、肥満者では血中濃度が高いが食欲は抑制されず、標的への作用が減弱したレプチン抵抗性の状態であることが知られている。最近の研究で、レプチンは交感神経からAMPキナーゼの活性化を介して、筋肉の糖利用や脂肪酸酸化を促進し、インスリン感受性に作用することが明らかにされた<sup>6,7)</sup>。前述の脂肪萎縮性糖尿病患者においても、レプチンの投与によってインスリン抵抗性が改善することが確かめられている<sup>8)</sup>。

アディポネクチンは日本人研究者の多大な貢献により、抗糖尿病・抗動脈硬化作用を持つことが明らかにされた、今最も注目されているアディポサイトカインである。アディポネクチンは脂肪細胞でのみ産生されるにもかかわらず、その血中濃度は肥満者で低下しており、減量に伴って増加することが知られている。アディポネクチンはAMPキナーゼやPPAR $\alpha$ を活性化することで肝臓において糖新生を抑制し、また筋肉において糖取り込み・脂肪酸酸化を亢進しインスリン感受性を上昇させる<sup>9)</sup>。また、血管内皮細胞における接着分子の発現<sup>10)</sup>や血管平滑筋細胞の増殖を抑制する<sup>11)</sup>ことで、抗動脈硬化作用を持つことが報告されている。実際、臨床研究においても2型糖尿病患者、また動脈硬化性疾患を有する患者では、アディポネクチン濃度が有意に低下していることが明らかになっている<sup>12)</sup>。このような作用から、アディポネクチンはメタボリックシンドロームに対する治療標的としての役割が期待されている。現在のところ、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体が血中アディポネクチン値を上昇させることが知られている。今後、アディポネクチン産生を増加させる薬剤や、アディポネクチン受容体を介した作用の増強を標的とした薬剤の開発が期待される。

## (2) 脂肪酸

過剰な内臓脂肪蓄積状態では、内臓脂肪の分解によって持続的に門脈に高濃度の脂肪酸が供給されるため脂肪肝、ひいては肝臓のインスリン抵抗性をきたす。また全身の高脂肪酸血症によって、さまざまな臓器に影響が生じる。すでに10年以上前に、遊離脂肪酸が膵 $\beta$ 細胞におけるインスリン分泌障害やアポトーシスを誘導することが明らかとなり、脂肪毒性 (lipotoxicity) と呼ばれている<sup>13)</sup>。また末梢の主なインスリン作用臓器である筋肉でも、血中脂肪酸の増加に伴って骨格筋に中性脂肪が蓄積しインスリン抵抗性を惹起する。このように高濃度の脂肪酸の流入は、非脂肪組織における脂肪の蓄積を招き、さまざまな障害を引き起こす。このことは広い意味での脂肪毒性と表現され、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームと密接に関わっている。

## (3) マクロファージ

肥満状態では脂肪組織の増大に伴い多くのマクロファージが脂肪組織に浸潤し、脂肪細胞とマクロファージがTNF $\alpha$ やMCP-1といった炎症性サイトカインを介してお互いに影響しあっていることが報告されている<sup>14, 15)</sup>。すなわち、肥大化した脂肪細胞がマクロファージを活性化し、活性化したマクロファージによってさらに脂肪細胞が肥大化するという悪循環を形成しているのである。このマクロファージの浸潤は、脂肪組織における限局的な炎症反応と考えられ、メタボリックシンドロームの発症基盤として興味深い。

## 肥満とメタボリックシンドロームの病態

内臓脂肪蓄積を基盤として全身のインスリン抵抗性が生じ、その下流にメタボリックシンドロームを構成する種々の代謝異常が発症すると考えられている。次に内臓肥満とメタボリックシンドロームの病態との関係について述べていきたい。

### (1) 耐糖能異常

内臓脂肪蓄積は高脂肪酸血症を生じ、肝臓、骨格筋の脂肪蓄積をきたすことでインスリン標的臓器のインスリン作用の減弱をもたらす。また、膵 $\beta$ 細胞に過剰な脂肪酸を加えるとグルコース応答性インスリン分泌が減弱すること<sup>16)</sup>や、脂肪酸の負荷によって膵組織内

の中性脂肪含量が増加しインスリン分泌障害が出現することが知られている。このように、内臓脂肪蓄積は高脂肪酸血症を介して、インスリン抵抗性とインスリン分泌の減弱から耐糖能異常を招来する。

また、肥満状態ではインスリン抵抗性を惹起するTNF $\alpha$ やレジスチンの産生が増加し、抗糖尿病作用を持つアディポネクチン値が低下することも耐糖能異常をきたす原因として重要である。

欧米人に比べて日本人では、肥満したインスリン抵抗性の強い糖尿病患者が少ないといわれている。軽度のインスリン抵抗性でも耐糖能異常を生じる原因として、民族的に膵 $\beta$ 細胞が疲弊しやすく、インスリン分泌の低下をきたしやすいと説明されている。これはわが国の診断基準のウエスト周囲径が、欧米の基準に比べて小さく規定されていることから窺い知ることができる。

## (2) 脂質代謝異常

過剰に蓄積した内臓脂肪の分解により、大量の脂肪酸が門脈を經由して肝臓に流入する。さらにインスリン抵抗性状態では、アポBの合成亢進と相まって起こる肝臓でのVLDL(very low density lipoprotein)の産生・放出増加が高中性脂肪血症を引き起こす。またインスリン抵抗性状態では、血中の中性脂肪分解に中心的な役割を果たすリポタンパクリパーゼ(LPL)の活性が低下していることも高中性脂肪血症を増悪させる。

メタボリックシンドロームの診断基準には、低HDL(high density lipoprotein)コレステロール(HDL-C)血症も含まれる。機序としては、LPLによるVLDLの分解低下によってHDLへのリン脂質の転送が減少することや、VLDL増加に伴いHDLが多くのコレステロールエステルを引き渡し中性脂肪と交換することで低HDL-C血症が生じると考えられている。低HDL-C血症は高VLDL血症に付随する側面が大きい、HDL-Cにはブランクからのコレステロール引き抜き等の抗動脈硬化作用があるため、低HDL-C血症は動脈硬化の強いリスクとなる。

また高VLDL血症に伴いsmall dense LDLといわれる小型化したLDLが出現する<sup>17)</sup>。small dense LDLはLDL受容体に認識されにくいとため血中に停滞し、血管内皮下に蓄積しやすい結果、マクロファージの泡沫化を促進し、動脈硬化を進展させると考えられている<sup>18)</sup>。

## (3) 高血圧

肥満に伴って血圧が上昇する機序として、末梢血管抵抗が増大することや高インスリン血症による交感神経の活性化、腎臓でのナトリウム再吸収増加などが知られている。また肥満状態では、脂肪組織でのアンギオテンシノーゲンの産生亢進が生じていること<sup>19)</sup>から、肥満はレニン-アンギオテンシン系の活性化を介して血圧を上昇させると考えられている。

また、アディポサイトカインの1つであるレプチンは、交感神経活性亢進を介して血圧を上昇させることが報告された<sup>20)</sup>。肥満に伴う高レプチン血症では、視床下部のレプチン抵抗性のため食欲を抑制しないが、レプチンによる交感神経活性化を介した血圧上昇作用は認められる。このことは選択的レプチン感受性といわれており、レプチンの多彩な生理作用を考えるうえで非常に興味深い。

## 内臓脂肪組織と肝臓、脳のクロストーク

わが国のメタボリックシンドロームの疾患概念の特徴は、内臓肥満を根幹にインスリン抵抗性を生じ、さまざまな代謝異常を発症するという脂肪から始まる一連の流れを重視していることである。

われわれの最近の研究で、肝臓でエネルギー消費を亢進することでレプチン抵抗性の改善や内臓脂肪の減少がみられることから、肝臓と脳、内臓脂肪組織の間にクロストークが存在することが示唆された<sup>21)</sup>。また、強制的に脂肪肝にすることで内臓脂肪の減少、インスリン抵抗性の改善が出現するという興味深い現象を発見した。肝臓の自律神経経路を遮断することでこの現象が消失することから、肝臓からの神経因子が内臓脂肪を調節しているという新たなメカニズムが考えられた<sup>22)</sup>。またわれわれは、内臓脂肪組織から脳への新たな経路が食欲を調節していることを報告した<sup>23)</sup>。これらの知見から、生体では脂肪組織、脳、肝臓といった臓器が従来考えられていなかった経路でクロストークを行っていると考えられ、メタボリックシンドロームの発症にも深く関わっていると思われる。

## おわりに

以上、内臓肥満を基盤としてインスリン抵抗性や種々の代謝異常が発症する機序について概説した(Fig. 2)。メタボリックシンドローム発症の基盤として肥満に

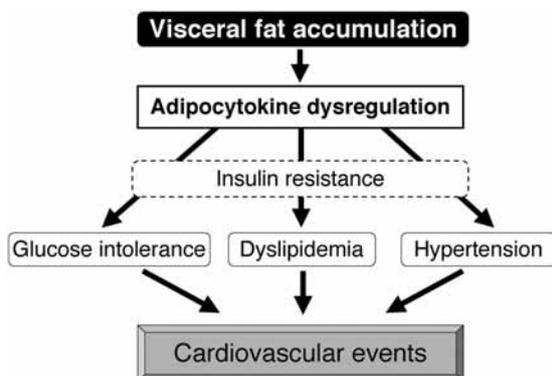


Figure 2 Concept of metabolic syndrome.

伴う脂肪組織の増大が中心的な役割を果たしている。今後さらに脂肪組織が他の臓器に及ぼす影響についての研究が進み、新たな治療法開発の可能性が広がると期待される。

#### 文 献

- 1) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K et al: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 1987, **36**: 54–59.
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌, 2005, **94**: 794–809.
- 3) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, **259**: 87–91.
- 4) Rajala MW, Obici S, Scherer PE et al: Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- $\beta$  selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*, 2003, **111**: 225–230.
- 5) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M et al: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*, 1996, **2**: 800–803.
- 6) Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al: Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, **415**: 339–343.
- 7) Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N et al: AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 2004, **428**: 569–574.
- 8) Oral EA, Simha V, Ruiz E et al: Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 570–578.
- 9) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, **8**: 1288–1295.
- 10) Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, **100**: 2473–2476.
- 11) Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002, **105**: 2893–2898.
- 12) Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y et al: Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002, **51**: 2325–2328.
- 13) Lee Y, Hirose H, Ohneda M et al: Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte- $\beta$ -cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, **91**: 10878–10882.
- 14) Weisberg SP, McCann D, Desai M et al: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1796–1808.
- 15) Xu H, Barnes GT, Yang Q et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1821–1830.
- 16) Shimabukuro M, Koyama K, Chen G et al: Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, **94**: 4637–4641.
- 17) Feingold KR, Grunfeld C, Pang M et al: LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 1496–1502.
- 18) Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F et al: Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 1263–1273.
- 19) Frederich RC Jr, Kahn BB, Peach MJ et al: Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension*, 1992, **19**: 339–344.
- 20) Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H et al: Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J*

- Clin Invest, 2000, **105**: 1243–1252.
- 21 )Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T et al: Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes*, 2005, **54**: 322–332.
- 22 )Uno K, Katagiri H, Yamada T et al: Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science*, 2006, **312**: 1656–1659.
- 23 )Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y et al: Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: neuronal involvement in food-intake regulation. *Cell Metab*, 2006, **3**: 223–229.

## Obesity: Basis of Metabolic Syndrome

Yasushi Ishigaki<sup>1</sup> and Hideki Katagiri<sup>2</sup>

Divisions of <sup>1</sup>Molecular Metabolism and Diabetes, and <sup>2</sup>Advanced Therapeutics for Metabolic Diseases, Center for Translational and Advanced Animal Research, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

---

**Key words:** visceral fat, adiponectin, leptin, free fatty acid

Visceral fat accumulation plays a crucial role in the development of a wide range of metabolic disorders and atherosclerosis. Visceral obesity is recognized as an essential component of diagnostic criteria for metabolic syndrome in Japan. Adipocytokines, secreted from adipose tissue, affect metabolism in various tissues. Dysregulation of adipocytokine in production and secretion is indicated in obesity-related disorders such as glucose intolerance, hyperlipidemia and hypertension. In this review, we discuss a relationship between adipose tissue functions and metabolic syndrome development. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 423–428)