

総 説

肥満と2型糖尿病の病態における脂肪細胞の役割

浜松赤十字病院 内科

矢島 賢

慶応義塾大学医学部 内科

広瀬 寛

要 旨

近年我が国の糖尿病患者数、肥満患者数は軒並み増加しつづけている。これにより疾患特有の合併症、特に動脈硬化性疾患、虚血性心疾患の発症や進展、それによる死亡、医療費の増大が社会問題にまで発展してきている。虚血性心疾患のリスクファクターは疫学調査から同定されており、それらが単独で存在するというよりはむしろ同一患者に集積する傾向があり、集積するほど発症しやすく予後が悪いことが提唱されている（マルチプルリスクファクター症候群）。しかし長らくその集積の理由は明らかでなかった。

当初よりリスクファクターの集積と肥満が関連していることは注目されていたが、脂肪細胞に対する研究が進んでいく過程において、脂肪細胞が生体内の代謝に影響する生理活性物質（アディポサイトカイン）を数多く分泌していることが判明してきた。このことにより、脂肪細胞は単にエネルギーを貯蔵する組織というこれまでの概念は一掃され、巨大な内分泌臓器として注目されるようになってきた。それぞれのアディポサイトカインの研究により糖尿病、動脈硬化に対して善玉として働くもの、悪玉として働くものが解明されてきた。アディポサイトカインは、マルチプルリスクファクター症候群の病態解明に重要な役割を果たしており、その治療薬の開発に貢献することが期待されている。

Key words

マルチプルリスクファクター症候群, アディポサイトカイン, 2型糖尿病, 脂肪細胞, 肥満

I. 緒 言

平成14年11月に実施された糖尿病実態調査の速報が、厚生労働省から平成15年8月6日に公表された。この調査は平成9年の調査に引き続いて行われたもので、その時から5年後の報告ということになる。調査対象者は、平成14年度国民栄養調査に応じた20歳以上10,067人のうち、糖尿病実態調査質問表の回答に応じた5,792人であった。結果を成人人口1億212万人に当てはめると、治療中の人を含め糖尿病が「強く疑われる」有病者（HbA_{1c}が6.1%以上）は全体の9%で約740万人（平成9年度調査では690万人）、「可能性が否定できない」予備軍（HbA_{1c}が5.6%以上6.1%未満）は全体の10.6%で約880万人（平成9年度調査では680万人）となった。予備軍を含めると約1,620万人（成人の6.3人に1人）と前回の調査の1,370

万人から約250万人増加した。なぜ我が国において糖尿病患者数が激増しているのであろうか？

日本人はもともと農耕民族であり、狩猟や酪農を主体とした欧米人と比べインスリン分泌量は少ないことが知られている。そのため、もともとインスリン分泌不全という遺伝的背景に、インスリン抵抗性をきたしやすい生活環境の変化（食生活の欧米化（脂肪摂取量の上昇）や自動車、TVの普及に伴う運動不足）が加わったことが、この10数年で糖尿病を含む耐糖能異常者が激増している理由と考えられている。

同様に最近の生活環境の変化により肥満患者も増加している。国民栄養調査では、1948年以降日本人は20、30代女性を除けばほぼすべての年代で肥満傾向にある（図1）。平成13年度国民栄養調査の結果では肥満の割合（BMI^{*1}（Body Mass Index）25kg/m²以上）は男性の30-60歳代で30%、70歳代で21%に達している。また体格指数であるBMI

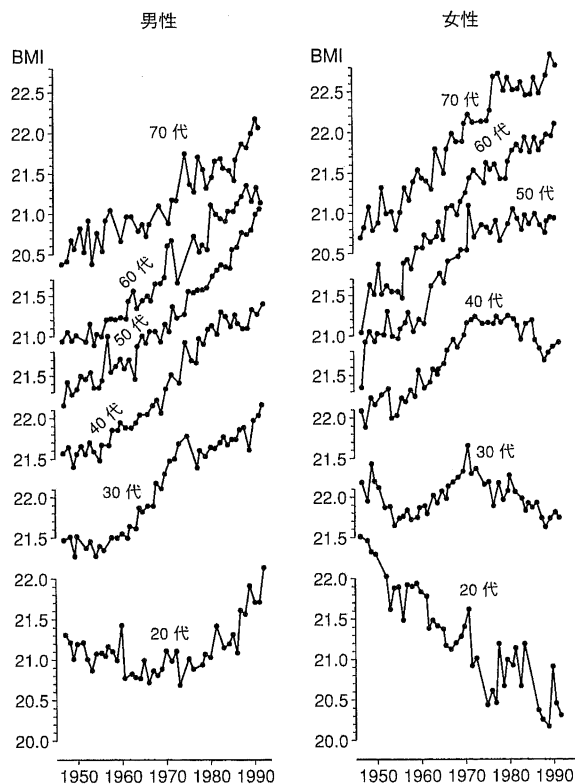


図1 日本人の体格指数 (BMI) の年次推移 (1948~1992年)
(出典: 最新医学 2002; 57(8): 1743.)

も高くなるほどに糖尿病の有病率が上昇することが明らかとなっている。このように、糖尿病患者、肥満患者の増加は現代社会の生活環境の変化と密接に関連しているが、両者がどのように関連しているのかについて最近の知見を紹介しつつ、ふれていくこととしたい。

*1 BMI (Body Mass Index) 体格指数
体重 (kg) / {身長 (m)}² の値、我が国では BMI が 25 以上、欧米では 30 以上を肥満と診断している。

II. マルチプルリスクファクター症候群とアディポサイトカイン(表1, 図2)

動脈硬化性疾患、特に虚血性心疾患の成因研究の基盤にリスクファクターの同定があり、多くの疫学調査から糖尿病、肥満はもちろんのこと高血圧、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、喫煙などさまざまなものが判明している (マルチプルリスクファクター症候群)。1988年に Reaven が

インスリン抵抗性、高インスリン血症、高 VLDL 血症、低 HDL-C 血症、高血圧、耐糖能異常を併せ持つ病態を “Syndrome X” として名づけ、非肥満者でもこれらの因子が集積し動脈硬化性疾患の発症基盤として重要であることを示した¹⁾。1989年に Kaplan は肥満者の体型を考慮した上で上半身肥満の重要性を指摘し、“Deadly quartet (死の四重奏)” を提唱した²⁾。De Fronzo は肥満にかかわらずその中心にはインスリン抵抗性³⁾ が存在するとして “インスリン抵抗性症候群” を提唱した³⁾。このように、リスクファクターが単独で存在するというよりもむしろ集積することが多く、集積したもののほどその発症が著しいことが以前より提唱されてきた。しかしリスクファクターが集積する理由は不明であった。

そのなかで大阪大学の松澤らは1987年に “内臓脂肪型肥満” を提唱し、近年その概念を確立している。彼らは肥満の中でも治療すべき肥満症は腹腔内 (主に腸間膜) に脂肪が蓄積する「内臓脂肪

表1 インスリン抵抗性の概念

Syndrome X (Reaven)	死の四重奏 (Kaplan)	インスリン抵抗性症候群 (De Fronzo)	内臓脂肪症候群 (松澤)
インスリン抵抗性 耐糖能異常 高インスリン血症 高TG血症 低HDL-C血症 高血圧	上半身肥満 耐糖能異常 高TG血症 高血圧	肥満 インスリン非依存性糖尿病 動脈硬化性疾患 脂質代謝異常 高インスリン血症	内臓脂肪蓄積 耐糖能異常 高血圧 高TG血症 低HDL-C血症

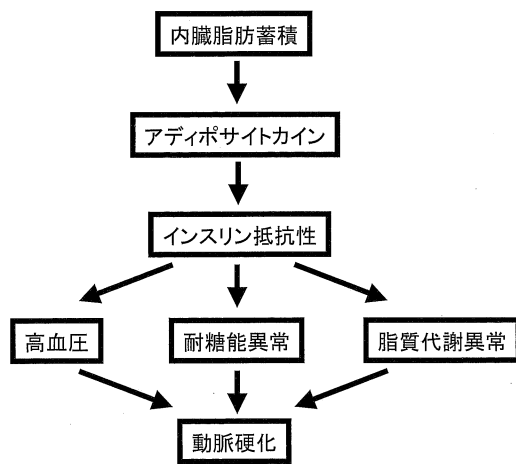


図2 内臓脂肪症候群における種々の病態の発症機転

型肥満⁴⁾で、これは肥満者のみでなく、非肥満者においても動脈硬化性疾患の発症と強く関連していることを報告している⁵⁾。そして内臓脂肪蓄積型の肥満はインスリン抵抗性の上流に位置し、糖尿病、高血圧、高脂血症といった生活習慣病を惹起していると考え、肥満そして脂肪細胞に対する研究（アディポサイエンス）が活発に行われるようになってきた。これまで脂肪細胞は単にエネルギーを貯蔵する組織と考えられていたが、レプチンの発見を皮切りとして、脂肪細胞からはさまざまな生理活性物質（アディポサイトカインと呼ばれる）が分泌されていることが判明し、これらの分泌異常が生体内の代謝に影響することが明らかとなっていった。つまり、脂肪組織は巨大な内分泌臓器として脚光を浴びるようになったのである。

また組織としての脂肪だけでなく、各臓器の細胞内の中性脂肪蓄積も、障害をもたらしていることが注目されている。インスリン分泌を行う膵β細胞への中性脂肪の蓄積はインスリン分泌を低下させ^{6), 7), 8)}、糖取り込みを行う骨格筋や肝臓においては、細胞内中性脂肪含量とこれらの臓器のインスリン抵抗性が強く相関しており脂肪毒性として注目されている⁹⁾。また、生活習慣の改善やインスリン抵抗性改善薬によって、これら細胞内の中性脂肪含量の低下に伴いインスリン抵抗性が改善されることが示されてきている。

このように、脂肪が各臓器に大きな影響を及ぼしていることが判明したのはここ数年のことであり、いまなお盛んにこの分野の研究が行われている。

^{*2}インスリン抵抗性 インスリン抵抗性とは疾患単位ではなく病態を表す言葉である。インスリン抵抗性という用語は1970年に Berson と Yalow により“細胞、臓器、個体レベルでインスリン諸作用を得るのに通常の量以上のインスリンを必要とする状態”と定義された。

Ⅲ. アディポサイトカイン (図3)

脂肪細胞からは実に多くの分泌タンパクが同定されているが、それぞれがどのような働きをしているのか十分には解明はされていない。その中でも、生活習慣病に関連があると注目されているいくつかを紹介する。

1) PAI-1

PAI-1は Plasminogen activator を抑制し、血液



図3 肥大した脂肪細胞から分泌される種々のサイトカイン

中の線溶活性を低下させ血栓形成傾向に傾かせる事が知られているが、脂肪蓄積に伴い内臓脂肪の PAI-1 発現量は上昇することが認められ¹⁰⁾、肥満と血栓性疾患との関連因子として注目されている。

2) TNF- α ¹¹⁾

もとは悪性腫瘍より分泌されるサイトカインとして注目され、その後炎症の分野において開発が進み、現在では慢性関節リウマチや炎症性腸疾患の病態や治療薬(抗 TNF- α 抗体)として広く知られているが、糖尿病領域でも最近注目を浴びてきている。TNF- α は肥満動物の脂肪組織での発現が増加していることから、インスリン抵抗性を惹起していると考えられている。TNF- α の作用発現機構としては、インスリン受容体後のシグナル伝達において障害し、各臓器におけるインスリン作用の減弱させていることが判明している。インスリン抵抗性、動脈硬化発症の原因と考えられている。

3) レプチン

肥満とは、エネルギー摂取と消費のアンバランスにより体内に過剰な脂肪組織が蓄積した状態である。1950年代 Kennedy らは“エネルギー過剰摂取によって蓄積された脂肪組織からなんらかの液性因子が飽食因子 (satiety factor) として分泌され、中枢に作用し、エネルギー摂取(摂食)とエネルギー消費のバランスを調節するフィードバック機構が生体に存在する”という Lipostatic theory を提唱した¹²⁾。また1970年代に Coleman らも、*ob/ob* マウス (*ob*: obese) や *db/db* マウス (*db*: diabetes) と正常マウスの併体結合実験を通じて、*ob/ob* マウスでは脂肪量を調節する液性

因子の異常が、*db/db* マウスではその受容体に異常があると推測された¹³⁾。その分子の詳細は長らく不明であったが、1994年 Friedman らにより肥満遺伝子 (*ob*: obese 遺伝子=レプチン遺伝子) がクローニングされ、レプチンが脂肪細胞から産生されることが明らかとなった¹⁴⁾。*ob/ob* マウスでは *ob* 遺伝子の異常によってレプチンが分泌されないことが判明し、その結果過食と肥満が起こることが立証された。

レプチンは、視床下部の食欲中枢に作用して食欲抑制、エネルギー消費増強作用、交感神経系の刺激作用などを介して体重を減少させる作用がある。しかしヒト肥満者では、体脂肪量に比例して脂肪組織におけるレプチン産生が増加し血中レプチン濃度が高いにもかかわらず、食欲亢進、エネルギー消費の低下がみられ、ネガティブフィードバックが作用しておらずレプチン抵抗性の状態が考えられているが、その機序は未だ明らかではない。

肥満症とは相対する、脂肪蓄積がほとんどない脂肪萎縮性糖尿病も、肥満症と同じような著しいインスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝、高脂血症をきたすことが知られている。脂肪萎縮性糖尿病マウスに正常な脂肪組織を移植するとインスリン抵抗性が改善することから、正常な脂肪組織はインスリン抵抗性を改善するためには必須のものと考えられるようになった。レプチンを脂肪萎縮性糖尿病モデルマウスに投与して改善した報告から、レプチンはインスリン感受性ホルモンとして注目されるようになった。そしてヒトにおいても、脂肪萎縮性糖尿病においてレプチン投与が著効した

報告があり^{15), 16)}, 我が国でも京都大学において脂肪萎縮性糖尿病に対するレプチン補充療法が行われており, きわめて良好な治療効果が得られているようである. このように, 肥満症の研究から逆の病態である脂肪萎縮性糖尿病の治療が開発されたことは非常に興味深い.

4) アディポネクチン

アディポネクチンは, 脂肪細胞から分泌されるホルモンで最も多く分泌されている. これは他のアディポサイトカインが脂肪細胞の肥大化により分泌が増加するのに対し, 逆に脂肪細胞の肥大化によってその分泌が抑制されている¹⁷⁾. その血中濃度は虚血性心疾患患者, 糖尿病患者, 肥満者で低下しているが, 減量により増加することが知られている¹⁸⁾. また, 肥満・糖尿病を高頻度に発症することで知られるピマ・インディアンの前向き研究において, 血中アディポネクチン濃度の高い群は低い群と比べて有意に2型糖尿病発症率が低いことや¹⁹⁾, 低アディポネクチン血症は脂肪量とは無関係にインスリン抵抗性の進展が関連することなど²⁰⁾, アディポネクチンはインスリン抵抗性, 糖尿病, 動脈硬化性疾患と密接にかかわっていることが明らかとなっている. アディポネクチンの投与は糖尿病モデルマウスのインスリン抵抗性を改善させ²¹⁾, そのメカニズムとして脂肪酸燃焼を促進する AMP kinase や PPAR α を活性化することで組織内中性脂肪含量を低下させてインスリン抵抗性を改善させることが明らかとなっている^{22), 23)}. またアディポネクチンは抗動脈硬化作用を呈することも証明されているため²⁴⁾, アディポネクチンはインスリン感受性ホルモンとして生活習慣病, 動脈硬化の治療薬としての期待が高まっている. 最近, 東京大学の門脇らによりアディポネクチン受容体がクローニングされ, 治療薬の開発に向けて大きく前進している²⁵⁾.

現在, アディポネクチンの分泌を増加させる薬剤としては, 糖尿病治療薬のチアゾリジン誘導体であるトログリタゾン (ノスカル® (すでに販売中止)) やピオグリタゾン (アクトス®) であることが知られている^{26), 27)}. これらは PPAR γ アゴニストとよばれインスリン抵抗性の改善のほか抗動脈硬化作用をもつ薬剤として注目されている

が²⁸⁾, そのメカニズムの1つにはアディポネクチンの分泌増加を介すると考えられている.

IV. まとめ

マルチプルリスクファクター症候群の提唱から, 脂肪細胞の研究が盛んになり, 脂肪細胞が生理活性物質を分泌していることが明らかとなってきた. そしてその分泌タンパクの研究から, マルチプルリスクファクター症候群のメカニズムの解明はもちろんのこと, その治療薬の開発もさほど遠い未来ではないところまで大きく進歩をとげている. また最近の動向としては, 脂肪の部位別の影響 (内臓脂肪と皮下脂肪) が注目されている. 内臓脂肪に多く発現する新しいアディポサイトカイン (ビスファチン) の研究や脂肪組織の部位別移植の研究により, 部位による脂肪細胞のメカニズムについての解明が期待される.

また肥満とは逆の病態ながら, 同様のきわめて強いインスリン抵抗性を呈する脂肪萎縮性糖尿病についてはレプチンが治療薬として大いに期待され, 実際臨床で効果をあげていることは大変喜ばしいことである.

文 献

- 1) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- 2) Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
- 3) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
- 4) Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 676: 270-278.

- 5) 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.
- 6) 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 USA* 1994 ; 91 : 10878-10882.
- 7) Hirose H, Lee YH, Inman LR, et al. Defective fatty acid-mediated beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 5633-5637.
- 8) Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM : genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995 ; 44 : 863-870.
- 9) Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 171-176.
- 10) 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.
- 11) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 2409-2415.
- 12) Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953 ; 140 : 578-596.
- 13) Coleman DL. Obese and diabetes : two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978 ; 14 : 141-148.
- 14) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-432.
- 15) Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 570-578.
- 16) Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999 ; 401 : 73-76.
- 17) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 257 : 79-83.
- 18) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1595-1599.
- 19) Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002 ; 360 : 57-58.
- 20) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 1930-1935.
- 21) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001 ; 7 : 941-946.
- 22) 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.
- 23) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 2461-2468.
- 24) Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002 ; 106 : 2767-2770.

- 25) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003 ; 423 : 762-769.
- 26) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001 ; 50 : 2094-2099.
- 27) Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002 ; 51 : 314-317.
- 28) 脇野 修. PPAR γ リガンドの血管に対する作用 浜松赤十字病院医学雑誌 2003 ; 4 : 4-16.

Important roles of adipocytes in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes

Ken Yajima

Department of Internal Medicine, Hamamatsu Red Cross Hospital
Hirosi Hirose

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Abstract

Diabetic and obese patients have been increasing year by year in Japan recently. The onset and the progression of disease-related complication, such as atherosclerosis and ischemic heart disease have become social problems from the aspect of mortality and economical costs. The risk factors of ischemic heart disease were identified by a lot of epidemiological evidences, and tended to gather in a same patient (Multiple risk factor syndrome). However, the reason why the risk factors gathers together is not clear.

The study of adipocytes was progressed because obesity was associated with the accumulation of these risk factors. The discovery was a breakthrough that adipocytes secreted a lot of hormones named "adipocytokine" which affect metabolic regulation. Therefore, adipose tissue has been paid attention as a huge endocrine tissue, not as an only storehouse of energy. Some adipocytokines are beneficial to diabetes and atherosclerosis, some are opposite. Adipocytokines play a role in the breakthrough in the field of multiple risk factor syndrome, and were expected to contribute to the development of useful medications.