

## 肥満と生活習慣病：脂肪細胞の功罪

河 田 照 雄

(京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻\*)

### Obesity and life style-related disease:

Teruo KAWADA

*Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University*

#### Summary

Obesity is thought to be a base of a lot of lifestyle-related diseases in an economical advanced country where the environment of the over nutrient is caused easily in recent years, and the measures are assumed to be an important problem in a preventive medicine. Scientific clarification was not enough so far whether a scientific analysis was not necessarily done for obesity and why obesity became developing basic of the lifestyle-related disease such as diabetes. However, many interesting, new finding results have furthermore accumulated the differentiation control mechanism of the adipose cell that composes adipose depend on a molecular biology research technique develops. In this text, it introduces the relation to metabolicsyndrome that it is a molecular mechanism of a physiology and pathology of the adipose cell.

近年過栄養の環境が生じやすい経済的先進国においては、肥満は多くの生活習慣病の基盤と考えられ、その対策は予防医学上重要な課題とされている。従来、肥満に関しては必ずしも科学的な分析が行われておらず、また肥満がなぜ糖尿病などの生活習慣病の発症基盤となるかについても科学的な解明が充分ではなかった。しかしながら、分子生物学的な研究手法の発展に伴い、脂肪組織を構成する脂肪細胞の分化制御機構、さらには生活習慣病発症と深く関わる因子類の生成・分泌など病理学的な側面からの興味深い新しい知見が多数集積してきた<sup>1)</sup>。本稿では、脂肪細胞の生理及び病理学的な側面ならびに細胞分化の分子機構と糖尿病、動脈硬化症をはじめとする生活習慣病、さらにはそれらが複雑に絡み合った病態であるメタボリックシンドロームとの関連について紹介する。

#### 1) 肥満と肥満症、メタボリックシンドローム

肥満とは、体脂肪が過剰に蓄積した状態である。これは必ずしも病気であるとは限らない。肥満していても健康上何ら問題のない人もいる。肥満とはあくまで体脂肪が増加している「状態」である。2001年に日本肥満学会から医学的にみて減量治療を要する肥満を「肥満症」と診断する基準が出された<sup>2)</sup>。肥満症は2方面から判定される。(1)肥満の中で、減量することによって改善するか、進行が防止される病態(糖尿病・耐糖能異常、高脂血症・脂質代謝異常など10項目)を有する肥満、(2)内臓脂肪の過剰蓄積(臍高CTスキャン内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上)を有する肥満、である。現在治療対象としての肥満症をターゲットにした新規の薬剤(肥満症治療薬)の開発が進行している。また、メタボリックシンドロームとは、高脂血症、高血圧、肥満、糖尿病のうち三つ(場合によっては二つ)以上該当する場合をいい、複数の危険因子が重なり、動脈硬化疾患、冠動脈疾患の発症率が高くなり、その主要因は内臓脂肪の過剰蓄積であると指摘されている。

---

\*所在地：宇治市五ヶ庄 (〒611-0011)

## 2) 体脂肪の役割

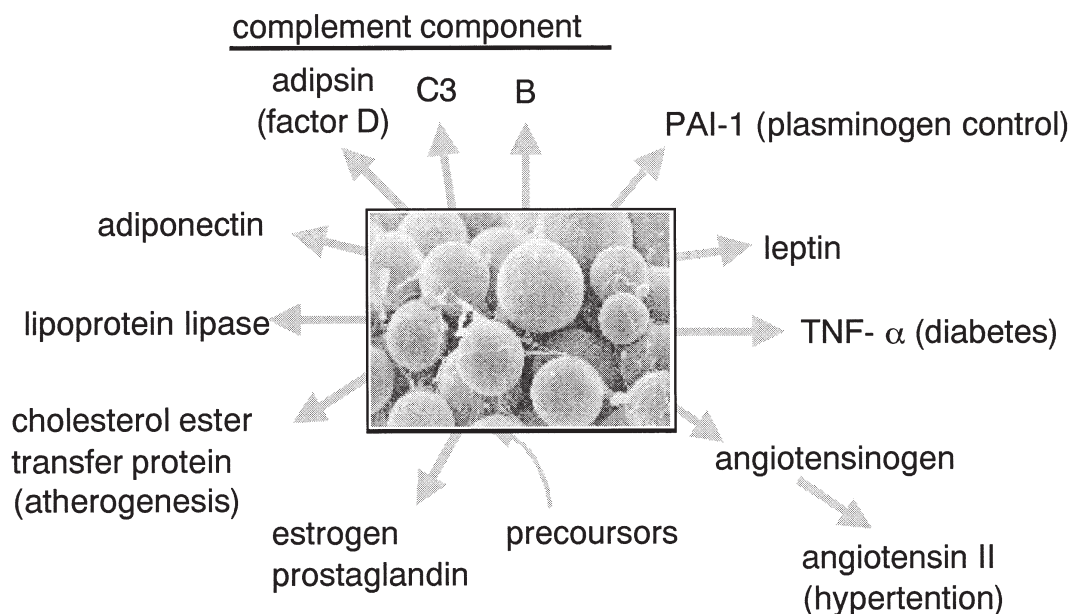
一般的に肥満の素となる体脂肪はネガティブなイメージで観られがちであるが、人を含む動物の身体構成成分として必要不可欠のものである。一部の運動選手などを除いて体脂肪率が15%以下のやせすぎの人は、温度変化などの環境適応力や病原菌に対する抵抗力も弱いことが知られている。体脂肪の主なはたらきは、次の5つである。(1)生命活動のためのエネルギー貯蔵と供給、(2)体温維持のための断熱作用、(3)内臓の位置を保つ(やせている人は胃下垂が多い)(4)性ホルモン、特に女性ホルモンの分泌(過度のダイエットは生理不順などを引き起こす)(5)アディポサイトカインの分泌(Fig. 1), である。アディポサイトカインとは近年の脂肪細胞研究で明らかになった脂肪細胞から分泌されるタンパク性の生理活性物質群の総称であり、抗糖尿病・抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンや摂食調節作用を持つレプチンなど善玉アディポサイトカインと糖尿病を引き起こすTNF $\alpha$ や動脈硬化につながるPAI-Iなどの悪玉アディポサイトカインが知られている。体脂肪は蓄積量と蓄積部位により、両刃の剣となる。

## 3) 肥満の5大原因：過食，摂食パターン異常，遺伝，運動不足，熱産生障害

肥満は、エネルギーの摂取量と消費量の収支(エネルギーバランス)によって決まる。摂取エネルギーが消費エネルギーを上回れば、余剰のエネルギーは体脂肪として蓄積され、肥満へとつながる。

健常成人では上記のエネルギーバランスは上手く釣り合い長期的にほぼ一定の体重が保たれる。ところが、過食による摂取エネルギーの過剰や、たとえ過食しなくても運動不足により消費エネルギーが減少すれば、当然ながら相対的にエネルギーは過剰となり脂肪の形態で蓄積されてしまう。

肥満を引き起こす原因(成因)は、主に次の5つであると考えられている。(1)過食、(2)摂食パターンの異常、(3)遺伝、(4)運動不足、(5)熱産生障害である。しかしながら多くの肥満は、これら5つの原因が単独で起こるのではなく、これらが複雑に絡み合って起こると考えられている。とりわけ今日のような生活環境下では摂食パターン異常を含む過食と運動不足が最大の原因となっている。さらにこれらに個人や家系的に見られる遺伝子多型(SNP)などの遺伝的素因も大きく関わっていることが明らかになりつつある。



**Fig. 1** Adipose tissue as a secretory organ  
Adipocytes produce and secrete various adipocytokine and fat soluble hormone.

#### 4) 体脂肪の合成・分解の仕組み

体脂肪の正体は、脂肪組織の白色脂肪細胞中に中性脂肪（特に化学構造的にカルボキシル基をもつ遊離型脂肪酸に対してグリセロールとエステル結合したトリグリセリドを意識した名称）である。生体内の余剰のエネルギー（主に血糖と血中中性脂肪）は脂肪組織に迅速に取り込まれ体脂肪となる。脂肪細胞数は成人でおよそ300億個（肥満者では400-600億個に増加）であり、1個に最大約0.9-1.0マイクログラムの脂肪が蓄積する。脂肪細胞内に蓄積できる脂肪量には限界があるので新たに脂肪細胞を増殖させることで脂肪蓄積の絶対量を増加させる。これは生物が誕生して以来常にさらされてきた「飢え」に対する生物進化として獲得したきわめて巧みな仕組みである。

#### 5) 肥満と遺伝

遺伝因子も肥満発症に深く関わることはもちろんであるが、これは肥満体という形質が遺伝するというのではなく、体脂肪をある一定量まで貯えうる能力が遺伝する、ということである。「太りうる」という能力（これは飢餓時には有利に働き、このような遺伝子群は儉約遺伝子と呼ばれている）をもった人が、過食などで栄養を摂りすぎてしまったり、運動不足で消費エネルギーが減少するような生活環境におかれてはじめて、肥満体になるのである。儉約遺伝子の代表的なものとしては、アドレナリンの受容体の一種である $\beta 3$ アドレナリン受容体の遺伝子変異が知られている。この遺伝子変異は、日本人の3人に1人がもっており、過食状態のもとでは肥満や糖尿病を引き起こす確率が高いことが知られている。肥満に関連する遺伝子は現在までに40種類以上が知られている。

肥満の成因は、おおまかには「遺伝30%、環境70%」といわれ、ライフスタイルなど環境因子が大きな比率を占める。運動不足は、単に消費エネルギーが低下するというだけでなく、エネルギーが体に貯まりやすくなるという体の代謝の状態（体質）の変化が問題となる。また、近年ではファーストフードなど子供の食嗜好性や家庭でのライフスタイルも小児肥満発症の大きな要因となっており経済先進国ではすでに社会問題化しつつある。

#### 6) 脂肪細胞の細胞学的特性と病態発症との関連

動物は本来生存のためにエネルギーを脂肪として体内に保持しやすく、かつ放出しにくいという生理的特徴がある。このような特性は、脂肪組織の形成能力の発達という形でヒトの肥満発症と深く関わっている。さらに近年、インスリン抵抗性をもたらすTNF- $\alpha$ や血栓形成に関わるPAI-1、抗動脈硬化・糖尿病に働くアディポネクチンなどのタンパク性因子（アディポサイトカイン）を脂肪細胞自身が生成・分泌し、各種の生活習慣病の発症と深く関連していることが明らかとなってきた（Fig. 1）。つまり、脂肪細胞の特性や性状を詳細に研究することが予防医学、健康科学上極めて重要であることが判明してきた。

#### 7) 脂肪細胞の形成過程とその制御因子

脂肪細胞の形成過程は、大まかに次の6つの過程に分けて考えることができる。(1)幹細胞が脂肪細胞としての素地を獲得した脂肪芽細胞に決定される過程、(2)脂肪芽細胞が増殖する過程、(3)細胞の増殖停止過程、(4)前駆脂肪細胞が未成熟な脂肪細胞へ終末分化する過程、(5)未成熟な脂肪細胞に脂肪が蓄積し成熟する過程、そして(6)成熟脂肪細胞が分裂・増殖する過程である。各過程において脂肪細胞を特徴づける遺伝子が整然と発現してくる（Fig. 2）。

#### 8) 脂肪細胞分化制御遺伝子とその調節機構

最近、脂肪細胞の分化や発達に関与する遺伝子の発現調節機構についての解析が急速に進展してきた。その結果、長鎖脂肪酸やその代謝物などをリガンドとする受容体型核内転写因子であるPPARs（peroxisome proliferator-activated receptors, ペルオキシソーム増殖剤応答性レセプター）(Fig. 3) が、他の転写因子類と相互作用しネットワークを形成しながらマスターレギュレーターとして機能していることが明らかとなってきた。興味深いことに脂肪酸自身が脂肪細胞を形づくる遺伝子群の発現の転写調節を制御するのである<sup>3)</sup>。

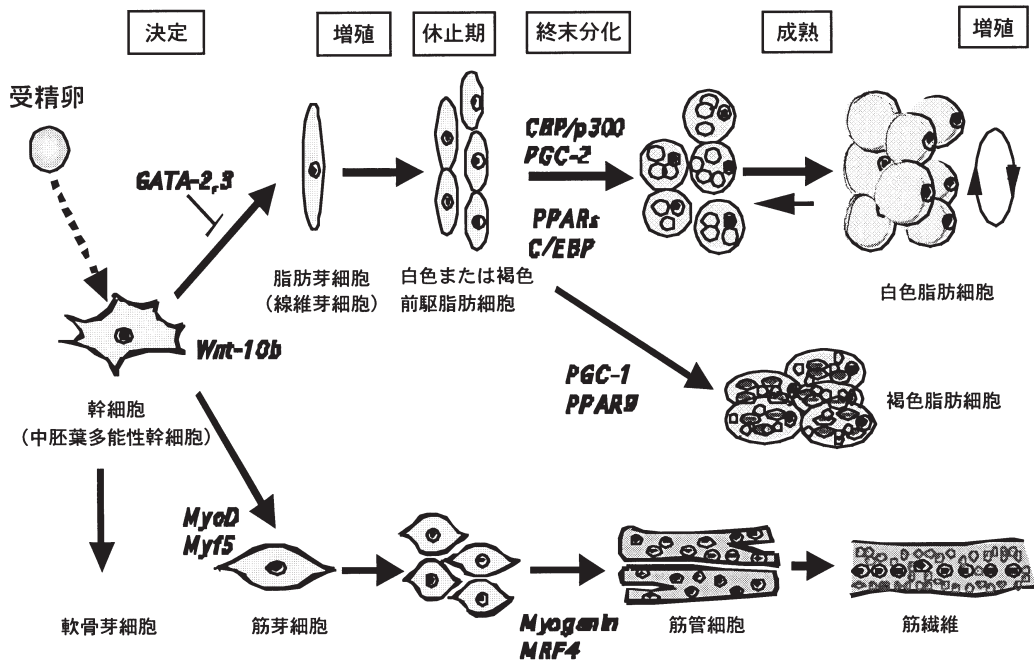


Fig. 2 The differentiation process of adipocyte

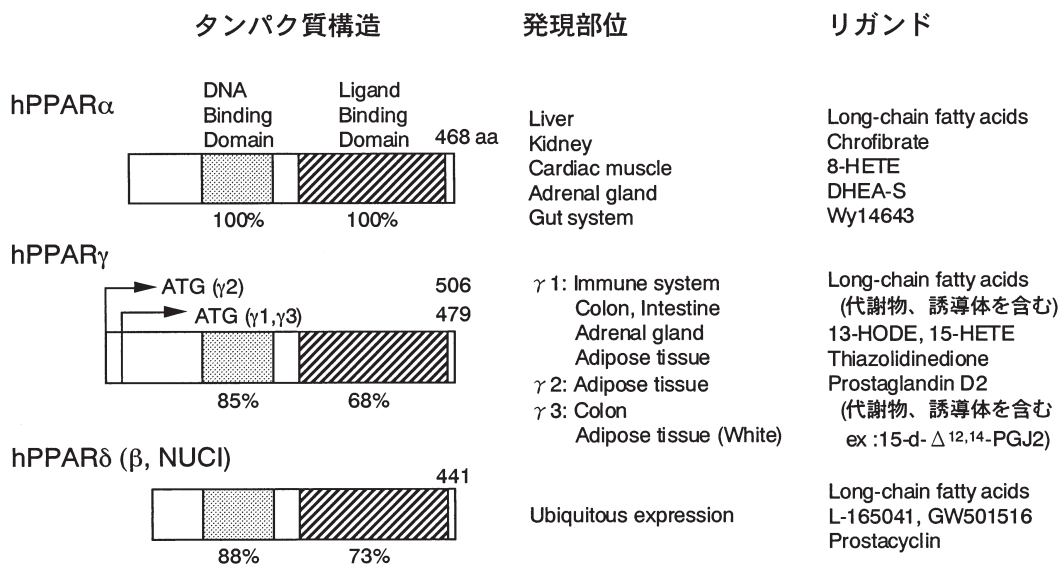


Fig. 3 Subtypes, structures and ligands for human PPARs

### 9) 肥満症・メタボリックシンドロームに対する食品・医薬品的戦略

肥満症やメタボリックシンドロームに対し直接的に作用する医薬品は未だ登場していない。しかしながら、間接的にそれらの効果を期待しうる医薬品はすでに汎用されている。とりわけPPARsのリガンドとして作用が顕著である。特にフィブラート系薬剤のごとく中性脂肪低下作用などの脂質代謝、さらにはチアゾリジンジオンのごとくインスリン抵抗性の改善による糖質代謝にまで広範で顕著な効果を示すことが判明して以来、薬剤の分子標的としてPPARsは急速な研究の進展を見せた。その結果、メタボリックシンドロームと関連する内分泌・代謝さらには血管機能や炎症などの循環器系や発がんの調節機構にも関わる多機能で主導的役割を有する重要な受容体型転写因子として位置づけられるよ

うになってきた。現在、食品成分を対象としてPPARsリガンド（アゴニスト，アンタゴニスト）の探索と機能評価が活発に行われている。また，他の核内受容体に対するリガンドについても生活習慣病をターゲットとした探索研究が進展しつつある。今後，糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防・改善をもたらす食品成分の実用化が大いに期待される。

脂肪組織が過形成された状態が肥満である。脂肪細胞の基本的な分化・形成の制御機構は上述のように次第に明らかとなってきた。さらに脂肪組織の発達部位の違いが病態発症と深く関連し，腸間膜脂肪など門脈系に存在する内臓脂肪組織の発達は，糖尿病や，高血圧，動脈硬化性疾患を来しやすいことが判明してきている。従って，今後の肥満研究の大きな課題のひとつとしてこのような病態に結びつく部位特異的な分化の制御機構，さらにはそのような履歴をもつ細胞の代謝特性や病態発症に関わる生体内因子や食品成分を転写調節（ゲノム制御）機構の観点から解明し，脂肪細胞の功罪を巧くコントロールすることが大いに期待される。

## 文 献

1. 中尾一和，門脇 孝 編『脂肪細胞の驚異と肥満：生活習慣病の解明に向けて』講談社サイエンティフィック 1999年.
2. 日本肥満学会編集委員会 編『肥満・肥満症の指導マニュアル』第2版 医歯薬出版2001年.
3. 楠堂達也，森山達哉，河田照雄 脂肪細胞の増殖・分化機構，『生活習慣病の最前線』Molecular Medicine 臨時増刊号 中山書店42巻，p33-37，2005年.