

3. 肥満とメタボリックシンドローム —動物モデルから—

益崎 裕章*

心筋梗塞や脳卒中に代表される致死性の血管イベントの発症基盤として、肥満を中心に種々の代謝病が重積する“メタボリックシンドローム”の重要性が注目されている。脂肪細胞が病的に肥大する“肥満”，脂肪細胞が極端に減少する“脂肪萎縮症”のいずれもがインスリン抵抗性，高脂血症，脂肪肝などの代謝病を引き起こす事実は，正常な機能を有する脂肪細胞が適量，体内に存在することが代謝の恒常性維持に極めて重要であることを端的に示している（図1）。米国 National Cholesterol Education Program (NCEP) の Adult Treatment Panel (ATP) III が提唱しているメタボリックシンドロームのガイドラインによると，内臓（腹部）肥満，高中性脂肪血症，低HDL-コレステロール血症，高血圧，高血糖の5項目のうち，3項目以上を併せ持つものをもってメタボリックシンドロームとしている。最新の大規模疫学研究によると，このような基準で選ばれたメタボリックシンドローム患者では，心筋梗塞はもとより，糖尿病の発症リスクも著しく高まることが明らかとなっている¹⁾。

最近，メタボリックシンドロームを“脂肪細胞機能異常症”としてとらえるアプローチの中から，病態基盤の一つとして“脂肪細胞におけるグルココルチコイド作用の異常な活性化機構”の意義が明らかになってきた。細胞内でグルココルチコイドを活性化する変換酵素，1型11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD1)の脂肪細胞における活性は肥満度に応じて上昇し，HOMA-IRなどのインスリン抵抗性指標ともよく相関する²⁾。また，脂肪細胞の11 β -HSD1酵素活性や遺伝子発現レベルは糖尿病治療薬，チアゾリジン誘導体に代表されるPPAR γ agonistによって顕著に抑制されることから，脂肪細胞におけるPPAR γ の新たな標的分子としての11 β -HSD1の意義が注目を集めている³⁾。PPAR γ agonistによる11 β -HSD1の抑制効果は，皮下脂肪組織に比べて内臓脂肪組織で著しく，多くのPPAR γ ターゲット遺伝子の効果が皮下脂肪組織において優位であるのと好対照をなしている。

11 β -HSD1を脂肪細胞特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスは，肥満者に相当する酵素活性の上昇を伴って内臓脂肪型肥満，インスリン抵抗性，高脂血症，高血圧，脂肪肝などメタボリックシンドロームの主要な要素を併せ持つ表現型を示すこと^{4,5)}。一方11 β -HSD1ノックアウトマウスでは，高脂肪食負荷や遺伝性肥満マウスとの交配により誘導される内臓脂肪の蓄積や代謝異常の発症に明確な抵抗性を示し，メタボリックシンドロームになりにくいマウスであることも明らかになってきた。11 β -HSD1阻害薬開発の試みも始まっており，BMIやインスリン値と強い相関を示すヒト11 β -HSD1遺伝子の多型も報告されている。“脂肪細胞におけるグルココルチコイド作用の活性化”を解析の切り口として，メタボリックシンドロームの遺伝的背景の解明やメタボリックシンドローム治療創薬が発展することが期待される。

Novel Mice Models of the Metabolic Syndrome

HIROAKI MASUZAKI Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine



*ますざき・ひろあき：京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌代謝内科助手。平成8年京都大学大学院医学研究科修了。平成11年京都大学医学部第二内科文部教官助手。平成13年ハーバード大学医学部客員助教授。平成15年京都大学医学部内分泌代謝内科医員。同年現職。主研究領域／内分泌代謝病学。脂肪細胞科学。

Key words

メタボリックシンドローム
内臓脂肪
脂肪細胞機能
グルココルチコイド

1. メタボリックシンドロームの分子基盤

メタボリックシンドロームは心臓血管障害、脳血管障害の高リスク群である。最近の米国の統計では、成人の約4人に1人がメタボリックシンドロームの範疇に該当すると報告されており⁶⁾、過栄養、運動不足、ストレス過剰、高脂肪食過剰摂取という生活習慣の変化に伴い、わが国でもその発症（有病）頻度は急速に増加していると考えられる。しかし、このような臨床的重要性にもかかわらず、メタボリックシンドロームの病態基盤となる分子メカニズムには依然として不明な点が多く残されている。

メタボリックシンドロームの分子基盤として、(1)レプチン、アディポネクチンなどの脂肪細胞由来因子の組織特異的な作用不全と作用過剰、(2)インスリン抵抗性と高感受性状態の組織特異的な共存、(3)交感神経による中枢性代謝調節の失調、(4)組織特異的な炎症、(5)内臓脂肪組織の過剰な蓄積、などの関与が注目されている。メタボリックシンドロームの病態は、多くの糖脂質代謝臓器を巻

き込み、相互に影響を及ぼしあっている。全容の解明のためには、骨格筋、肝臓、脂肪組織、膵臓、血管、そして中枢神経系をも包含するエネルギー代謝調節臓器間の協調的な機能連関を包括的にとらえなければならない。

2. グルココルチコイド作用とメタボリックシンドローム

このような潮流の中で、近年、脂肪組織におけるグルココルチコイド作用の異常な活性化が、メタボリックシンドロームの病態に関与することが明らかとなってきた。その基盤分子として注目されているのが、細胞の中で不活性型グルココルチコイドを活性型に変換する酵素、1型11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD1)である。活性型のグルココルチコイドは、副腎のみならずさまざまな組織、細胞の中で11 β -HSD1の働きによって不活性な前駆体から局所的にも産生されている。グルココルチコイドは脂溶性に富み、核内受容体、グルココルチコイド受容体に容易に到達できるため、グルココルチコイド作用を微調節するゲートキーパーとして、11 β -

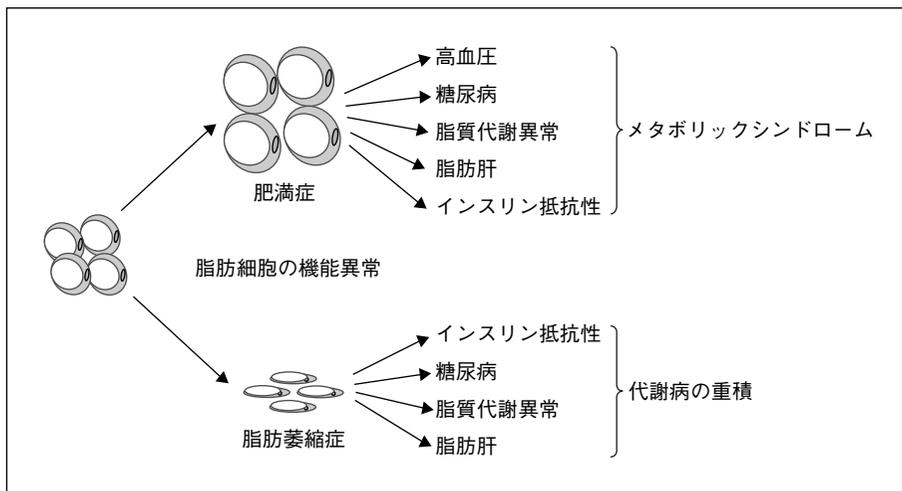


図1 “脂肪細胞機能異常症”としてのメタボリックシンドローム

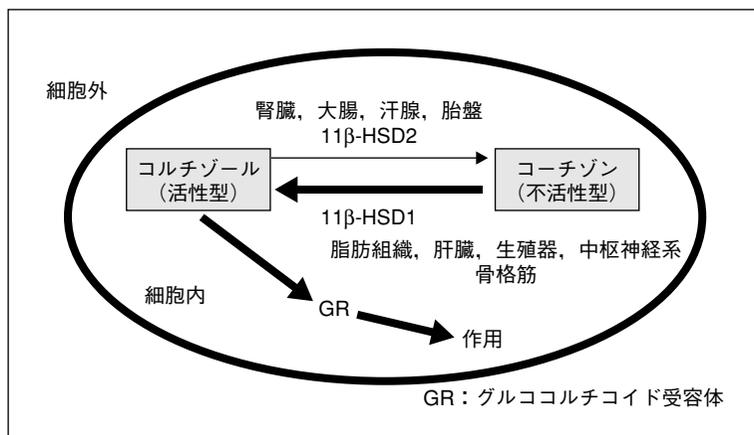


図2 細胞内グルココルチコイド活性化酵素
11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1
(11β-HSD1)

HSD1 がプレ・レセプターレベルで機能していると考えられる (図2)。

メタボリックシンドロームの発症メカニズムを考えるうえで示唆に富む病態がクッシングシンドロームである。副腎、脳下垂体腫瘍に起因する全身性グルココルチコイド作用の過剰は内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、高脂血症、高血圧症など、メタボリックシンドロームと酷似した一連の症候群を引き起こす。グルココルチコイドは脂肪細胞の分化プログラムに必須であり、代表的インスリン拮抗ホルモンとしてインスリンによる糖脂質代謝をさまざまなステップで阻害する。また、レニン基質、アンジオテンシノーゲン産生の誘導や血管平滑筋のアンジオテンシンII (AT-1) 受容体の発現増強などを介して血圧を上昇させる。さらに、強力なレプチン拮抗ホルモンとして肥満を引き起こす。

一方、大部分のメタボリックシンドローム、肥満症患者の血中グルココルチコイド濃度は決して上昇していない。この対比は、血中グルココルチコイド濃度が必ずしもグルココルチコイド作用の強度を決定するわけではないことを示している。実際、下垂体性クッシン

グ病で高グルココルチコイド血症を伴っているにもかかわらず偶然にも 11β-HSD1 活性が著しく低下していたため、一連の“クッシング徴候”を欠如した症例が報告されている。すなわち、グルココルチコイド作用の発現強度を決定するのは血中グルココルチコイド濃度だけではなく、細胞内の 11β-HSD1 活性調節がより重要であることを示している。細胞内のグルココルチコイド活性化を表す尿中代謝指標は、内臓脂肪組織の蓄積量を反映するウエスト周囲径とよく相関する。

3. 11β-HSD1 トランスジェニックマウス

われわれは、脂肪組織におけるグルココルチコイド作用の増強がメタボリックシンドロームの病態に関与する可能性を検証するために、aP2 プロモーターの支配下に脂肪組織で 11β-HSD1 を特異的に過剰発現するトランスジェニックマウス (aP2 HSD1 マウス) を開発し、得られたマウスが肥満者に相当する酵素活性の上昇を伴って、内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性、高脂血症、高血圧、脂肪肝など、メタボリックシンドロームの主要な要

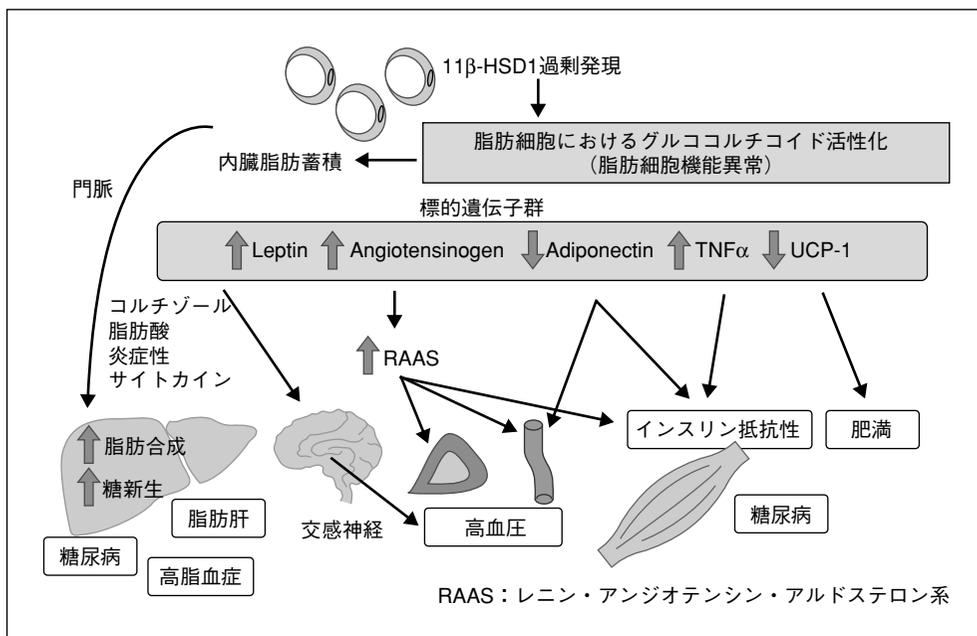


図3 aP2 HSD1 マウスの代謝病重積のメカニズム

素を併せ持つことを明らかにした^{4,5)}。aP2 HSD1 マウスの脂肪組織における 11β-HSD1 酵素活性の上昇率は、遺伝性肥満 *ob/ob* マウスや重症肥満者で観察されるのと同程度の生理的な範囲内であった。普通食飼育下、aP2 HSD1 マウスは対照マウスに比べて約 15% の体重増加を認め、脂肪組織の中でも特に腸間膜脂肪組織重量の増加が顕著であった。実際、aP2 HSD1 マウスの脂肪細胞の大きさは腸間膜脂肪組織では 3.2 倍、皮下脂肪組織で 1.5 倍に増加していた。全身の脂肪組織で同程度に 11β-HSD1 が過剰発現したとき、特に内臓脂肪が過剰に蓄積する理由の一つに、グルココルチコイド受容体 mRNA の発現レベルが元来、皮下脂肪組織に比べて内臓脂肪組織で 2~3 倍に上昇していることが挙げられる。実際、脂肪細胞における代表的なグルココルチコイドの標的遺伝子、LPL の遺伝子発現は、特に内臓脂肪において増強していた。このほかにも、aP2 HSD1 マウスの脂肪組織ではグルココルチコイドの標的遺伝子である

レプチン、アンジオテンシノーゲン、TNFα、UCP-1、アディポネクチンなどの発現レベルがダイナミックに変動しており、一連のメタボリックシンドロームの病態に関与していると考えられた(図3)。また、aP2 HSD1 マウスでは炎症を伴う脂肪肝が観察され、メタボリックシンドロームに伴うことが多い“非アルコール性脂肪肝”(NASH) の病態に類似している。

4. 11β-HSD1 ノックアウトマウス

一方 11β-HSD1 ノックアウトマウスでは、ストレス負荷や高脂肪食負荷に対する肝臓の糖新生酵素群 (PEPCK や G6Pase など、グルココルチコイドによって転写制御される) の誘導が起こらず、糖尿病の発症に対して明らかな抵抗性を示す。また、ノックアウトマウスでは脂肪異化に関与する分子群 (carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1), acyl-CoA oxidase (ACO), uncoupling protein-2 (UCP-2) な

ど)とこれらの発現を制御する転写因子, peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) の肝臓における発現が明らかに増加している. その結果, 血中トリグリセライド値の著しい低下, HDL-コレステロール値の上昇が起こり, 動脈硬化の発症に抵抗性を示す. われわれの解析により, 11 β -HSD1 ノックアウトマウスは高脂肪食負荷や *ob/ob* マウスとの交配によって誘導される内臓脂肪組織の蓄積や代謝異常の発症が抑制され, メタボリックシンドロームになりにくいマウスであることも明らかとなった.

[文献]

- 1) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, *et al* : Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2003 ; 108 : 414—419.
- 2) Lindsay RS, Wake DJ, Nair S, *et al* : Subcutaneous adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2738—2744.
- 3) Berger J, Tanen M, Elbrecht A *et al* : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands inhibit adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 12629—12635.
- 4) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, *et al* : A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001 ; 294 : 2166—2170
- 5) Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, *et al* : Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 83—90.
- 6) Ford ES, Giles WH, Dietz WH, *et al* : Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002 ; 287 : 356—359.

質 疑 応 答

座長 ありがとうございます。ご質問、コメントがございましたでしょうか。

永井良三(東京大) フェノタイプの解析, 非常におもしろく拝見しました. やはり問題はレギュレーションということになると思います. 先ほどのクッシング症候群で太らない患者さんでは, 遺伝的な素因, 遺伝子の多型性などがあるのか, HSD1 遺伝子のレギュレーションがどうなっているのか, その点について教えてください.

益崎 先ほどお示した症例では, 酵素活性が非常に低下していることまではわかっていますが, 遺伝子の解析に関してはまだ報告されていません. ただ最近の報告では, HSD1 の活性を上げてしまうような SNP, 遺伝子多型がいくつか報告されています. 小児の肥満や高インスリン血症, 特に内臓脂肪肥満と非常にタイトにリンクするものもわかっています. 遺伝子の調節異常に基づくメタボリックシンドロームがヒトにおいても存在する可能性があるのではないかというのが現状だと思います.

永井 さまざまな代謝的な負荷に応じて, あるいは炎症などのストレスでもよいと思いますが, HSD1 遺伝子の活性, 発現量は相当小刻みに動くのか, ゆったりとした動きをするのか, そのあたりはいかがですか.

益崎 私の印象としては, 割とゆったりと動くものの一つではないかと思います. 今日示しませんでした, 高脂肪食を与えるとこの遺伝子発現や活性は低下してきます. これはおそらく食事性脂質によって PPAR γ が活性化され, それによる遺伝子のダウンレギュレーションと考えられていますが, モデル動物や個体によってその調節に大きな違いがあります. ダウンレギュレーションの大き

い型、小さい型さまざまあります。過栄養に対してこの酵素がどのようにレスポンドするかということが、感受性を規定しているかもしれないと考えます。

江崎 治(国立健康・栄養研) 脂肪細胞がグルココルチコイドのターゲットとなる転写因子、要するにメカニズムとしてどういうものが推定されるかがわかっていれば教えていただきたいと思います。さまざまなものが変わるわけですから、おそらくさまざまな転写因子を介していく可能性が高いと思います。

益崎 HSD1 という酵素に限っていいますと、これを強力に調節しているものが PPAR γ です。PPAR γ はこの酵素の遺伝子をダウンレギュレートします。たとえばチアゾリジン誘導体などの PPAR γ アゴニストが体内に入ってくると、この酵素の遺伝子の発現が低下することがわかっています。したがって PPAR γ アゴニストの作用機構の一つに、HSD1 を下流に持っている部分が存在するのではないかと現在考えています。

江崎 PPAR γ が HSD1 をコントロールしているという説明ですが、HSD1 がどのような転写因子に効いて肥満作用を示しているか、わかっていることがあれば教えてください。

益崎 その詳細はまだわかっておりません。

下村伊一郎(大阪大) 最初の Science の論文で、先生のマウスは摂食量の上昇がみられるモデルだと報告されていると思います。私たちはこれまで臨床上、あるいは視床下部腹内側核を破壊した急速に肥満が形成されるラットでは、急速な過食は内臓脂肪を選択的に増やし、それに基づいて糖代謝、脂質代謝異常が起こるということを報告しています。そういった意味で、このモデルマウスの病態に対する摂食上昇の寄与度と、先生が今回お話しされている脂肪組織局所でのコルチゾー

ルの活性化による寄与度がどのくらいなのか大変興味を持っています。このマウスの摂食上昇を普通のマウスと同じくらいに絞ったときに、つまり摂食量は全く同じだけれども、脂肪細胞の中でのコルチゾールの活性化は上がっているという状態をつくったときに、どれくらいメタボリックシンドロームのフェノタイプが残るのかについて、何か実験されていますか。

益崎 重要なお指摘だと思いますが、まずこのマウスは体重がたとえば 20% 増加したときに、摂食量も 20% くらい増加します。そういう意味で、体重当たりの食べている量はほぼ同じで、これを過食と呼ぶかどうかというところです。このマウスが肥満するのは、UCP 1 等を介したエネルギー消費系が低下している結果、蓄積された脂肪が選択的に内臓脂肪に回っているだろうと解釈しています。たとえば体重が 15% くらい増加するような状態を高脂肪食でつくり、代謝を比較すると、明らかにトランスジェニックマウスのほうがメタボリカルには重症であるということを確認しています。内臓脂肪が蓄積することが、代謝をかなり悪化させている要因だろうと考えています。

下村 相対的な摂食量の評価はなかなか難しいと思いますが、正常のマウスと同じだけ摂食量を絞ったときに、今日先生がお示しになった糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧というフェノタイプはどうなりますか。

益崎 カロリー制限を行うと、内臓脂肪は減少の方向に向かい、代謝異常の改善度は内臓脂肪の減少にかなりリンクしているという感じがします。内臓脂肪の蓄積が代謝の悪化をかなり決定しているのではないかというのが、このマウスでの解析の結果です。

杉岡洋一(日本医学会幹事) ステロイド投与による大腿骨頭壊死がありますが、先ほど先生がおっしゃったように内臓の脂肪のサイ

ズが大きくなる。大腿骨頭壊死の場合も、骨髄の脂肪細胞のサイズが大きくなり、骨髄内圧が上昇することを一つの原因に挙げている方がいますが、骨髄の脂肪についてお調べになっていますか。

益崎 大変重要なお指摘だと思いますが、私たちはまだ検討できておりません。ただ骨髄の脂肪細胞がいろいろな役割を担っているということが種々報告されていまして、検討すべきだと考えます。

座長 非常におもしろいところで、間質細胞はアディポサイトと同じ形質を持っていて、造血とも非常に関係しますので、これからのアディポミクスの中にはそういう部分も取り入れていきたいと思っています。

赤沼安夫(日本医学会幹事) 先ほど褐色脂肪細胞のことをちょっとおっしゃいましたが、臨床的に肥満とクッシング症候群で比べますと、バッファローハンプのような状態が出てきます。そのあたりとこの酵素の関係、あるいは違い、成因をもう少しお話しいただけますか。

益崎 私たちもずっと注目していますが、バッファローハンプがなぜ起こってくるのかということはまだつかみきれておりません。ただクッシング症候群で認められる、非常に特徴的な体脂肪の再配分に関して、内臓脂肪についてはグルココルチコイドのレセプターやこのシステムが大きくかかわっていると考えられますが、他の部位の体脂肪の移動に関しては、これからの検討課題だと思います。

船橋 徹(大阪大) 人によって内臓脂肪型肥満になったり皮下脂肪型肥満になったりするのには、先ほどのお話からすると過栄養という負荷がかかってきたときに 11β の酵素はすべて一様に上がりますが、上がり方に遺伝子レベルの差があると考えてよいということですか。

益崎 調節にかなり個人差があって、調節

異常(酵素活性の上昇)をきたしやすい場合には、内臓脂肪症候群へと向かうのではないかと思います。

船橋 もう一つは、われわれが内臓脂肪型肥満のいろいろなフェノタイプを観察するのに、ヒトではどうしてもできないのが、内臓脂肪の遺伝子そのものの動きです。こういうモデルができたことによって、動く遺伝子は新しく見つかってきているのでしょうか。

益崎 マイクロアレイの方法で、この脂肪組織と野生型のものを比較するというプロジェクトを行ってきましたが、予想以上に非常にたくさんの遺伝子が動いています。下村先生のご質問のように、もしかしたら内臓脂肪から食欲を調整するようなファクターが出ているのではないかということで、さまざまな検索をしました。しかしあまりにもたくさんのもが動いていて、どれがプライマリーで、どれがセカンダリーで、どれがターシャリーか、バイオインフォマティクスなどの手法を用いていろいろ行ってはみましたが、明確なものはまだ見つけられていません。

船橋 アディポミクスの中で非常に大事な部分を占めるといいますので、今後ともよろしく願いいたします。

門脇 孝(東京大) 先生のお仕事のヒトのメタボリックシンドロームとの関連を考えるとこの議論の出発点は、肥満者の脂肪組織で 11β -HSD1の活性が高いということだと思います。11 β -HSD1の活性が高いから肥満になるのか、肥満の結果として11 β -HSD1が高く悪循環を形成しているのか、どちらでしょうか。

益崎 われわれのモデルマウスの検討で、この酵素を活性化すると内臓脂肪肥満になってきたということは、この酵素の調節異常がプライマリーにあると考えられる結果かと思っています。ただヒトにおいてそれがどのくらいワークしているかは、まだまだ検討しないと

いけないと思っています。

座長 これは皮下脂肪にも高発現させているわけですね。

益崎 全身の脂肪細胞にほぼ等しく高発現した結果、特に内臓脂肪に作用がよく出ます。

座長 内臓脂肪だけに影響が出ているというのは、どういう説明になっていますか。そこが内臓脂肪型肥満の一番重要なところです。

益崎 効果が出やすい一つは、おそらくグルココルチコイド受容体が内臓脂肪にかなり高発現していて、標的遺伝子も同じように動くことから、もともと作用が出やすい場所なのだろうと考えています。

座長 先ほど門脇先生もご質問されたように、内臓脂肪が貯まる要素はいろいろあります。運動不足が非常に強い。運動は内臓脂肪をスペシフィックに減らす。男性であること、ショ糖をたくさん食べると非常に貯まってくる。一般論としてストレスもかなり重要な要素だといわれています。ストレスはこういうことと直接関係すると考えてよいのですか、それは必ずしも当てはまらないですか。

益崎 それは私たちも考えてきましたが、セントラルからストレス性のインプットが脂肪組織に入って、同じようなイベントが引き

起こされるとしたら非常に興味深いと思いますので、今後検討していきたいと思います。

座長 今後「健康日本21」でも腹囲の測定も含めて内臓脂肪に重点を置いていただけるといことです。一般論でいうと、日本人のBMIがどんどん増えてきて、寿命が短くなったかというところと非常に大きなポイントがあります。糖尿病などの病気はそちらのほうに行きましたが、炎症などの問題は非常に強くなっているなどさまざまながあって、脂肪細胞は何も悪いことをしているばかりではないだろう。

ただ、WHOの報告では、皮下脂肪が貯まる女性はどんどんと長生きになっていますが、男性は頭打ちになっている。男性の寿命は女性より7~8歳短い。過栄養がメタボリックシンドロームを介して血管病を起こしていることが、非常に大きく影響しているのではないか。だからここをうまくコントロールすれば、多少太っていても男性も平均85歳くらいまで行けるのではないかとわれわれは思っております。

そういう観点からメタボリックシンドロームに重点を置いたこのセッションで、非常にすばらしい講演と活発なご討議、どうもありがとうございました。