

## 5. 脂肪細胞の増殖

杉原 甫\*

肥満のメカニズムを脂肪細胞を通してとらえると、脂肪細胞が肥大することであり、そして数を増すことである。成人普通体重者の脂肪細胞は直径70~90  $\mu\text{m}$ である。これがわれわれの観察では、どのように肥満が起こっても、約130  $\mu\text{m}$ (直径で1.3倍、体積ではその3乗の2.2倍)までは肥大するが、それ以上は肥大しない。この値を基礎にして肥満の機序を考えると、軽度の肥満(BMI約27)までは脂肪細胞は肥大のみでも対応できる。しかし、生体がこれ以上に栄養を貯蔵させようとすると、もはや脂肪細胞は肥大のみでは対処できない。これ以上太るには、脂肪細胞は分裂して数を増やすしかない。

このように、脂肪細胞は増殖せざるを得ないのである。では、脂肪細胞は増殖できるのか。われわれはこの証明のために細胞培養を試みた。まずはじめに、成熟脂肪細胞の浮遊性を利用して、培養液を充滿させたフラスコの内側上面に浮遊・接着させて培養すること(天井培養)に成功した。さらに、コラーゲン・ゲル培養法を初めて脂肪細胞に応用して成熟脂肪細胞の増殖性を確認できた。これらの条件下では、線維芽細胞様脂肪細胞や小型球形の脂肪細胞など、未熟型の脂肪細胞が新生された。あるいは、成熟脂肪細胞の細胞質分割型増殖も観察された。

小型球形の未熟脂肪細胞や細胞質分割型を介する増殖過程は、生理的で全身的な細胞増殖機序であり、これが生体での通常の増え方である。線維芽細胞様脂肪細胞(前脂肪細胞を含む)は急激な非生理的な増殖様式であり、局所的である。

生体組織でも、これらの未熟脂肪細胞の存在によって、脂肪細胞についての増殖の有無とその程度の判断が可能となる。われわれはヒト肥満について、この脂肪細胞の増殖と脂肪細胞の肥大を取り上げ、脂肪細胞の走査電顕での観察と細胞培養による、「肥満の脂肪細胞診断」を実践している。この脂肪細胞の面からは、肥満は1. 肥大優勢型、2. 肥大・増殖型、3. 増殖優勢型、と分類される。そして1.  $\Rightarrow$  2.  $\Rightarrow$  3. へと進行する。すなわち、肥満の型は固定したものではなく、Stage(期)としてとらえるべきものと考えられる。

### Proliferation of adipocytes

HAJIME SUGIHARA Department of Pathophysiology and Biodefence, Faculty of Medicine, Saga University



\*すぎはら・はじめ：佐賀大学医学部病因病態科学教授。昭和39年長崎大学医学部卒業。昭和40年長崎大学医学部病理学助手。昭和47年ドイツ・フライブルグ大学フンボルト研究員。昭和49年長崎大学医学部病理学助教授。昭和54年現職。主研究領域/細胞生物学(脂肪細胞、線維芽細胞、皮膚)。内分泌病理学。

#### Key words

成熟脂肪細胞  
未熟脂肪細胞  
肥大・増殖  
脂肪細胞診断

## 1. 肥満は脂肪細胞の肥大と増殖による

肥満とは、白色脂肪組織（図 1, 2）が過度に増加することである。これを脂肪細胞を通してとらえると、第一には脂肪細胞が肥大することである。成人普通体重者の脂肪細胞は直径 70~90  $\mu\text{m}$  であり、これらの細胞は活発に脂肪合成を行って肥大し、100  $\mu\text{m}$  を超える大きさになる。しかしわれわれの観察では、どれほど肥満が進んでも、約 130  $\mu\text{m}$ （これは普通体重者の脂肪細胞の 1.3 倍）までは肥大するが、それ以上には肥大することはほとん



図 1

A：ヒト成人、普通体重者の成熟白色脂肪細胞の小葉の走査電顕像。左上から血管網が走り、また小葉周囲を取り巻いて小血管がみられる。バーは 100  $\mu\text{m}$ <sup>3)</sup>。B：その強拡大。成熟白色脂肪細胞はほぼ球形で、細胞相互間に余裕があり、微細な膠原線維で連なっている。バーは 20  $\mu\text{m}$ <sup>3)</sup>。

どない<sup>1~3)</sup>。この値を基礎にして肥満の機序を考えると、軽度の肥満 (BMI 約 27、この値については後記) までは脂肪細胞は肥大のみでも対応できる。しかし、生体がこれ以上に栄養を貯蔵させようとする、もはや脂肪細胞は肥大のみでは対処できない。これ以上太るには、脂肪細胞を分裂して数を増やすしかないのである<sup>4~9)</sup>。

この場合に、脂肪組織に存在することがよく知られている前脂肪細胞が増えることが期待される<sup>10)</sup>。ところが、生体脂肪組織において、肥満の場合には前脂肪細胞の増殖現象が観察されないのである。そこでわれわれは、成熟脂肪細胞が増殖するのではないかと考えて、成熟脂肪細胞の増殖能を検討した。幸い、成熟脂肪細胞の二種類の培養方法を開発し得て、培養を試みたところ、成熟脂肪細胞の増殖能を確認できた（図 3）<sup>4~8)</sup>。すなわち、脂肪細胞は培養条件下で脂肪合成を行って肥大し、肥大がある限度まで達すると増殖した。培養条件下で、脂肪細胞は肥大から増殖へという過程を演じたのである。そして、この場合の増殖過程には、前脂肪細胞のような紡錘形の未熟細胞は特定の条件下でしか現れず、

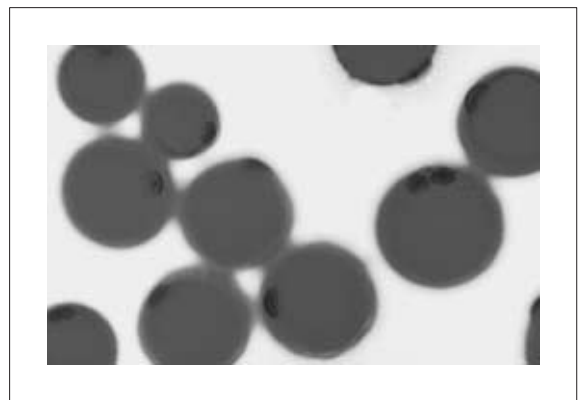


図 2 ヒト成人、普通体重者の成熟白色脂肪細胞の Oil Red O 脂肪染色

細胞質は脂肪滴で充満し、核は偏在している<sup>1~3)</sup>。

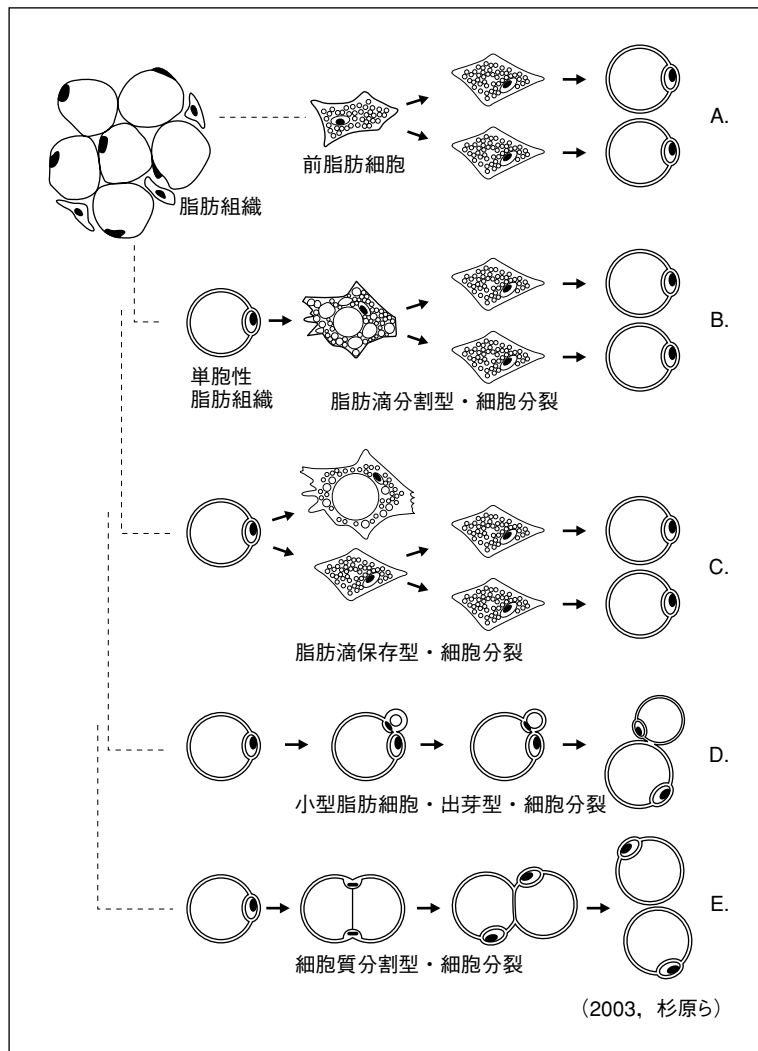


図3 脂肪細胞の増殖と分化についてのわれわれのまとめ<sup>1-3)</sup>

脂肪組織内に存在する未熟な前脂肪細胞は増殖し分化する(A)が、成熟脂肪細胞こそ活発に増殖する。この場合、紡錘形の未熟脂肪細胞を新生させつつ増殖する様式がある(B, C)。しかし、AとB, Cの増殖様式は、生体においては以下に述べるD, Eの様式を補完する予備的な増殖様式である。Dは小型脂肪細胞を介する場合、Eは細胞質分割型様式である。D, Eの様式は、生体における生理的な増殖様式であり、肥満の場合はこれらの様式をとる。

大方では、成熟脂肪細胞は予想外の細胞形態を起こして増殖した。たとえば小型球型の脂肪細胞の出芽形式の新生である。

この結果を基に、われわれは脂肪細胞の肥大と増殖という観点から、ヒトの肥満を病理組織学的に検討してきた(図4)。この作業過程で、肥満を脂肪細胞の振る舞いにより、細

胞生物学的にいくつかのタイプに分類できると考えるようになった。すなわち1. 肥大優勢型、2. 肥大・増殖型、3. 増殖優勢型の三型である(図5)<sup>1-3)</sup>。ここでは、この立場から話を進めさせて頂きたい。

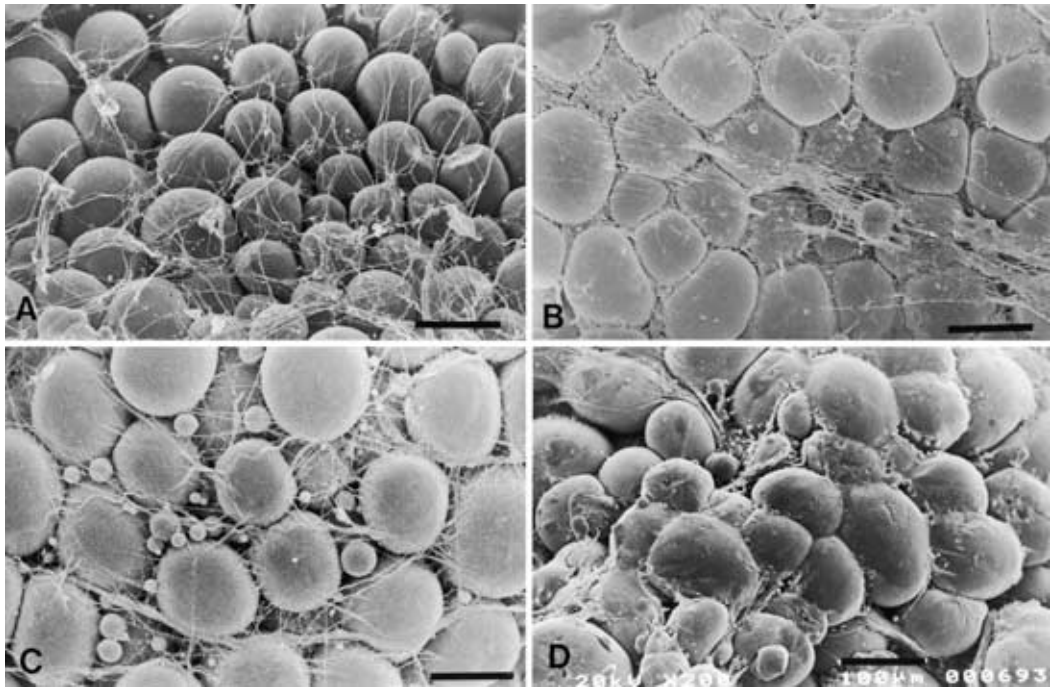


図4 肥満の脂肪細胞診断例

A：普通体重者。脂肪細胞は球形で、直径は70～90 μmで、細胞相互間に余裕があり、いわばぶどう型である。B：軽度肥満。100 μmを超える大型脂肪細胞がみられ、もはや球形ではなく、多面体であり、いわばとうもろこし型である。脂肪細胞の肥大現象であり、“肥大優勢型肥満”に当てはまる。バーは100 μm。C：中等度肥満。約100 μmの大型脂肪細胞がみられ、それらの細胞間に10 μm前後の小型脂肪細胞が多数認められる。これは細胞増殖所見と解釈される。“肥大・増殖型肥満”に相当する。バーは100 μm。D：高度肥満。脂肪細胞の直径は100 μmを超す大型の細胞が目立つものの、予想したような巨大な脂肪細胞は決してみられない。特徴的な所見は、未熟脂肪細胞（小型脂肪細胞と線維芽細胞様脂肪細胞）が多数みられることであり、高い増殖性を示しており、“増殖優勢型肥満”である。バーは100 μm<sup>1-3)</sup>。

## 2. 脂肪細胞の肥大だけでは対処できない

脂肪細胞は、中性脂肪の貯蔵を行って肥大する。われわれは走査電顕という最も確実な観察法により、脂肪細胞が1.3倍程度（直径）にまでしか肥大し得ないことを明らかにした<sup>1-3)</sup>。この肥大により体積は1.3の3乗、すなわち2.2倍となる。これ以上肥大すると、脂肪細胞は機能し得ないのであろう。

この値を基礎にして、肥満の機序を考えて

みる。170 cm, 64 kg (体格指数 = BMI 22) の普通体重の男性の場合、体脂肪率を約20%として、脂肪組織は12.8 kgである。この脂肪細胞が全て最大に肥大したとしても、 $12.8 \times 2.2 = 28$  kgの増加までしか増加しえない。このとき、体重は、この28 kgに非脂肪組織（64 kgの80%の51 kg）を加えて79 kgとなる。すなわちこの普通体重の男性は、79 kgになるまでは栄養の貯蔵のため、脂肪細胞の肥大のみでも対応できる。これは、170 cmのこの男性ではBMI 27.3である。この値は軽度の肥満に

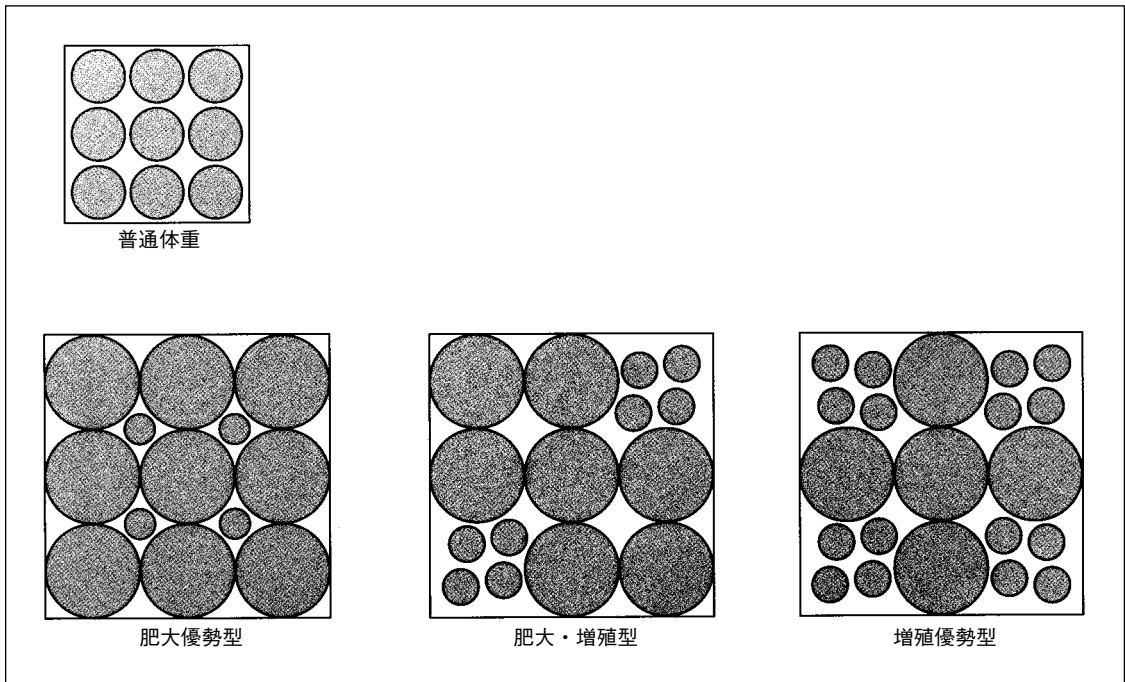


図5 肥満の新しい細胞生物学的分類 (案)<sup>1~3)</sup>

われわれは、脂肪細胞の肥大と増殖の所見により「肥大優勢型肥満」、「肥大・増殖型肥満」、「増殖優勢型肥満」という、新しい細胞生物学的分類を提案したい。これらは肥満の Stage (病期) とみなされ、この図の左から右へ進むものと想定される。肥大すると、増殖により新しい栄養貯蔵細胞が増え、そこにさらに貯蔵することにより、脂肪組織量が増すのであろう。

過ぎない。生体がこれ以上に栄養を貯蔵させようとすると、もはや脂肪細胞は肥大のみでは対処できない。これ以上太るには、脂肪細胞の数を増やすしかないのである<sup>1~3)</sup>。

### 3. 成熟脂肪細胞の増殖

脂肪細胞は増殖せざるを得ない。では、脂肪細胞は増殖可能か。脂肪組織内の前脂肪細胞は、取り出されて培養条件下に置かれると増殖するものの、生体組織ではそのような像は脂肪腫など特殊な組織でしか観察されない。となると、成熟脂肪細胞の増殖能に期待をかけざるを得ない。そこで、成熟脂肪細胞の増殖能を証明するために培養を試みた。われわれは、成熟脂肪細胞の浮遊性を利用して、

培養液を充満させたフラスコの内側上面（天井面）に浮遊・接着させ、これにより培養することに成功した<sup>4~7)</sup>。この結果、球形であった脂肪細胞は細胞質を伸展させて接着し、数日後細胞分裂が起こり、未熟な線維芽細胞様の脂肪細胞が新生した。われわれはさらに、コラーゲン・ゲル三次元培養法を初めて脂肪細胞に応用し、ここでも成熟脂肪細胞の増殖性を確認し得た<sup>6~8)</sup>。この場合、出芽するように小型球形の脂肪細胞が主役を演じた。また、細胞質分割型の増殖像もみられた。これらの細胞分裂により生じた未熟脂肪細胞は、脂肪を合成し成熟して、全体として成熟細胞数が増した (図3)。

以上のように、培養条件下で脂肪細胞は数を増やし得る。そして、線維芽細胞様脂肪細

胞(前脂肪細胞<sup>10)</sup>を含む)や小型球形の脂肪細胞など、未熟脂肪細胞の存在によって、生体の脂肪組織についての増殖現象の有無とその程度の判断が可能になり得るのである。なお、小型球形の未熟脂肪細胞や細胞質分割型を介する増殖過程は、生理的で全身的な細胞増殖機序であり、これが生体での通常の増え方である。線維芽細胞様脂肪細胞(前脂肪細胞を含む)は急激な非生理的な増殖様式であり、局所的である。

肥大から増殖に進むこのスイッチの機序は、他の細胞についてもほとんど判っていない。しかし「肥大から増殖へ」、あるいは「肥大と増殖は並行して起こる」という一般的な細胞生物学上の定理は、脂肪細胞の場合にも当てはまる。

#### 4. ヒトの“脂肪細胞診断(仮称)”

成熟単胞性脂肪細胞は肥大し、そして増殖に転じる。増殖の所見は、走査電顕により判定可能である。これにより、われわれは肥満を脂肪細胞の面から診断することを試みている。従来、フロー・サイトメトリーによりサイズと数を測定して、細胞が大型であると肥大型、小型で数が多いと増殖型、両者の所見が混在していると混合型という型別分類もあるが、再現性が低い。この方法は、脂肪組織を消化し、細胞と脂肪滴の区別をつけ得ぬままに行っているからである。

そこでわれわれは、走査電顕によって脂肪細胞を確認しながらサイズと増殖像の有無を判断した。さらに、培養により増殖能を調べた。これらの所見により、細胞肥大と増殖性を通して“肥満の脂肪細胞診断”を行ってきた(図4)<sup>1-3)</sup>。

肥大徴候としては、細胞直径が100 μm以上で、細胞が多面体であること。増殖徴候は、未熟細胞が目立ち(10%以上)、細胞質分割型

分裂もみられることであり、培養上では、1週以内に増殖を始めたものを増殖性高度、4週以内の場合を軽度とした。

以上の知見を基準として、ヒト約120例について検討した。その結果、BMI 20~22の普通体重者では、脂肪細胞は球形で、直径は70~90 μm、細胞相互間に隙間があり、たとえばぶどう型である(図4A)。BMI 27~30前半の肥満(1~2度)では、直径が100 μmを超えるものが多く、最大120~140 μmであり、石垣状に密在し、もはや球形ではない。いわばとうもろこし型である(図4B)。BMI 30以上の肥満(2~3度)では、上記の肥大所見に加えて増殖所見が出現する(図4C)。BMI 40以上の肥満(4度)では、予測に反し200 μmに達するような巨大な脂肪細胞は決して見られず、最大でも130~140 μmである。それよりも、小型脂肪細胞や線維芽細胞様が集簇しており、細胞増殖が著明なことをうかがわせる(図4D)。

#### 5. 脂肪細胞による肥満の新しい細胞生物学的分類

肥満は脂肪組織の増加であり、脂肪細胞の肥大と増殖によると考えることは論理的である。われわれはこれを敷衍し、肥満という病態を脂肪細胞を通してもとらえている。このとき、われわれがヒト成人肥満の場合に基礎としたことは1.脂肪細胞の肥大は直径でおよそ1.3倍が限度であること、2.脂肪組織の増加は「肥大+増殖」によって起こること、3.増殖所見も細胞所見によって推定可能であることである。これにより、ヒト成人肥満は、1.肥大優勢型(Hypertrophy predominant type)、2.肥大・増殖型(Hypertrophy and Hyperplasia type)、3.増殖優勢型(Hyperplasia predominant type)<sup>1-3)</sup>とするのが妥当ではないかと思われる(図5)。われわれの観察結果

では、肥大優勢型はBMI30の前半までであり、肥大・増殖型はBMI30以上でみられ、そして増殖優勢型はBMI40以上で認められる。これらの結果は、肥大優勢型→肥大・増殖型→増殖優勢型へと進行することを示唆しており、さらに、増殖優勢型における新生細胞にさらに脂肪が貯蔵されれば、再び肥大優勢型となる。高度肥満例では、この過程を繰り返しながら進行していったものと考えられる。すなわち、肥満の型は固定したものではなく、stage(病期)であると提案したい。なお、ヒトの場合個体差が大きく、肥満の比較的早い時期から増殖が始まることもあり得る。

低体重者(やせ)についても観察してきた。BMIが18~17という軽度のやせの場合(長距離ランナーは多くがこのBMIである)、脂肪細胞が小型化して、細胞の80%が直径30 $\mu$ mに収斂するという興味深い結果が得られた。元来、生体の細胞は固有のサイズを持っていることを考えれば、この30 $\mu$ mがヒト脂肪細胞としての本来の固有サイズではないかと考えられる。それがたまたま近年、過剰の栄養供給により、先進国の普通体重者の脂肪細胞が倍以上の大きさになっているのではないかと考えられる。すなわち、現在の普通体重層の脂肪細胞(70~90 $\mu$ m)は、すでに肥大しているのである。

## 6. ヒト肥満の脂肪細胞診断により、治療・予防へ

細胞は、生体の要求に応じて肥大し、そして増殖する。肥満時に脂肪組織が過度に増加する場合、脂肪細胞に肥大と数の増多が起こることは確実である。われわれは、脂肪細胞の動態による新しい細胞生物学的分類を提案する。体格指数(BMI)や体脂肪率を基準としながらも、これに加えて、脂肪細胞を通して肥満という病態をとらえることにより、肥満

が明確な疾病概念になり得るのではないかと思われる。

[文献]

- 1) 杉原 甫, 他: 肥満の脂肪細胞診断の試み. 肥満研究 2000; 6 (2): 185—191.
- 2) 杉原 甫, 他: 肥満についての新しい細胞生物学的分類の提唱. 肥満研究 2002; 8 (2): 125—130.
- 3) 杉原 甫, 他: 肥満の脂肪細胞診断—肥満についての新しい分類の提唱. 内科 2003; 92 (2): 225—229.
- 4) Sugihara H, Yonemitsu N, *et al*: Primary culture of unilocular fat cells: Characteristics of growth in vitro and changes in differentiation properties. *Differentiation* 1986; 31: 42—49.
- 5) Sugihara H, Yonemitsu N, *et al*: Proliferation of unilocular fat cells in the primary culture. *J Lipid Res* 1987; 28: 1038—1045.
- 6) Sugihara H, Yonemitsu N, Toda S, *et al*: Unilocular fat cells in three-dimensional collagen gel matrix culture. *J Lipid Res* 1988; 29: 691—697.
- 7) Sugihara H: Primary culture of fat cells. In: *Cell & Tissue Culture: Laboratory Procedures* (ed by Doyle A, *et al*). John Wiley & Sons Company, Chichester UK, 1996; p11B: 11.1—17.
- 8) Sugihara H, Toda S, *et al*: Proliferation of small fat cells derived from unilocular fat cells of rats in collagen gel matrix culture. *Acta Histochem. Cytochem* 1997; 30: 63—76.
- 9) Klyde BJ, Hirsch J: Isotopic labeling of DNA in rat adipose tissue: Evidence for proliferating cells associated with mature adipocytes. *J Lipid Res* 1979; 20: 691—704.
- 10) Björntorp P, Karlsson M, Sjostrom L, *et al*: Isolation and characterization of cells from rat adipose tissue developing into adipocytes. *J Lipid Res* 1978; 19: 316—324.

## 質 疑 応 答

座長(中尾) ありがとうございます。形態からみますと、いろいろなイメージーションが働くというお話でした。

松澤佑次(住友病院) いつもきれいな写真で先生のお考えをいただきまして、ありがとうございます。われわれも20年くらい前から cellularity という概念でフローゼンカッ

トして、徳永勝人先生（市立伊丹病院）が肥大型肥満、増殖型肥満と分類して、肥大型肥満は糖尿病が多いなどいろいろな行ってきました。

増殖型という意味づけについて、先生のすばらしい形態でさまざまなことがわかってきましたが、その当ても基本的に増殖がほかの細胞と違うところもあるのではないのでしょうか。Visibleな脂肪細胞だけをカウントしていますので、Visibleなのは成熟細胞であり、プレアディポサイトはカウントしていません。そうしますと、そのルーツにプレアディポサイトの分裂もあるでしょうが、分化が促進されるとVisibleになる細胞が多く出てくるという考え方で、われわれとしてはその当ても数を規制するのは二つあるのではないかと考えていました。先生の今日のお話ではもう一つ、成熟したものがbuddingのようなかたちで分裂するのがありますから、3種類あるのではないかと思います。

先生の話でプレアディポサイトが分裂して脂肪細胞になるという図がありましたが、プレアディポサイトも含めて数を言うのでしょうか。脂肪細胞は成熟してからさまざまな機能が出てくることが多いので、われわれとしては大きく膨れて核が偏在してしまったものを脂肪細胞の数と言っていますが、そのところを教えてください。

**杉原** 脂肪組織の細胞数とは、成熟脂肪細胞+小型球形脂肪細胞(10 $\mu\text{m}$ ) +紡錘形の前脂肪細胞と考えています。走査電顕による観察でのみ、この算定が正確になります。

**松澤** プレアディポサイトも数ということですね。

**杉原** そうです。プレアディポサイトが何%かということは、きちんと意識しながら数を述べています。実際には多くても5%で、未熟脂肪細胞の、もう一つの型である小型球形脂肪細胞(10 $\mu\text{m}$ )のほうがはるかに多くみ

られます。普通体重者では95%以上は成熟球形の脂肪細胞です。

**座長** プレアディポサイトは直径何 $\mu\text{m}$ ですか。

**杉原** 紡錘形の細胞の長さはなかなか測りにくいのです。幅は10 $\mu\text{m}$ くらいです。前脂肪細胞は長い脂肪細胞ですから大きさは言いにくいのですが、数十 $\mu\text{m}$ でしょうか。

**座長** 先生のおっしゃっている小型のbuddingタイプのもは球形ですね。そしてプレアディポサイトから分化してきたものも球形になりますが、移行なのか、不連続なのかよくわかりませんね。

**杉原** 私も前脂肪細胞が脂肪滴を貯めて球形になっていくのではないかと考えて観察しましたが、そのような過程を経ている細胞はほとんどいません。ですから前脂肪細胞は半ば予備的に存在している細胞であって、通常の肥満の場合には、budding型や分割型で対応するのだと思います。前脂肪細胞がだんだん丸くなっていく像は、ずいぶん探しますが、ほとんどありません。

**松澤** 僕らも経過を追ったデータもみたことがあります。それはないのでしょか。

**杉原** 全然ないというか、少ないですね。ですから先ほど申しましたように、紡錘形の前脂肪細胞はbudding型や分割型の分裂を補完するような予備的な細胞であって、通常の肥満する状態では使う必要がない細胞と考えています。前脂肪細胞は生体から取り出して培養しやすく、培養していると成熟しますので、生体でもこれら未熟脂肪細胞が成熟して数の増加に寄与する主経路だと考えられがちですが、実際はそうではなく、小型球形の未熟脂肪細胞(10 $\mu\text{m}$ )こそ、未熟脂肪細胞の代表だと思います。

**松澤** 予備的なプレアディポサイトともっと前の線維芽細胞は、形態学的に区別がつくのですか。



杉原 つきません。

春日雅人(神戸大) いまの松澤先生，中尾先生のディスカッションで，私もだいぶ理解したと思いますが，一般に毛細血管のあたりから前駆脂肪細胞のようなものができるのではないかとわれています。先生の標本でも細長いのは毛細血管のあたりから出ることを示唆するような成績がありますか。

杉原 その点は宇宿源太郎先生(熊本大学名誉教授)が十分に検討されました。胎児期あるいは新生児期のごく初期には，血管周囲の間葉系細胞から前脂肪細胞が出ることは確かです。ただ数カ月，1歳，2歳と見ていますが，そういうことはなく，内皮細胞は最終的に分化した細胞です。それが脱分化して前脂肪細胞になるということは通常の生体では考えられません。ほかの臓器の内皮細胞でもそうだと思います。

春日 そうしますと，脂肪細胞の増殖は成熟した脂肪細胞が元になって，それが増えていくのがほとんどであるということですか。

杉原 生理的な場合にはそうだと思います。それで不十分な場合には，それを補うかたちで前脂肪細胞が出るのではないのでしょうか。

森 亘(日本医学会長) 大変きれいな写真をお見せいただいて，ありがとうございます。やや突飛な質問をさせていただきますが，人間の体には，脂肪細胞のほかに細胞の脂肪化という問題もあろうかと思えます。脂肪化した細胞は単なる変性細胞であり，そこに貯まっている脂肪は単なる老廃物なのでしょう。たとえばもともとは肝臓の細胞であっても，立派に生きている細胞の中に満々と脂肪をたたえてしまうと，そこに新しい機能が生まれたり，新しい代謝がみられたりする可能性はないのでしょうか。

杉原 大変難しい質問です。特に肝臓の場合は，先生が最初におっしゃったように，い

ままでは脂肪細胞の沈着を変性的な意味でしかとらえていなくて，脂肪変性と表現してきました。しかし脂肪細胞が存在することによって，肝細胞が新たな酵素活性を生じさせて新たな機能を持つことも決してないことではありません。さらに話を進めさせていただきますと，80  $\mu\text{m}$  位の脂肪細胞は，脂肪滴をため込んで130  $\mu\text{m}$  までに肥大し，その結果，増殖というスイッチが入りました。残念ながら現在のところ，この肥大から増殖へ転じる機構は，すべての細胞についてわかっておりませんが，細胞質に起こる変化が細胞全体の振る舞いを変えてしまいうる証拠ではないかと思えます。

山内敏正(東京大) 生理的な範囲内で脂肪の量を調整する場合には脂肪細胞のサイズを変えて調節するのに対し，肥大化が限界まで来ると分裂が起こるとのお話で，大変興味深くうかがいました。質問はサイズがたとえば120~130  $\mu\text{m}$  になると分裂が起こるのか，もしくは窮屈になって接触障害がかかることが分裂することにかかわるのか。分裂が起こる条件で何かわかっていることがありますか。

杉原 大変大事なご質問だと思います。生体では増殖の接触障害と申しますが，隣の細胞と接触していることが増殖を止めています。単純なようですが，それは非常に大事な因子だといわれています。その意味では培養条件下において増殖の接触障害から外したわけですから，活発に増殖するのは当然です。

では，それは生体では再現できないかという点，十分にできます。それはやせです。通常の状態からやせさせると30  $\mu\text{m}$ ，あるいはもっと小さく20  $\mu\text{m}$  程度になります。そうすると接触障害が外れます。いま増殖期の核を染める染色法がありますので，小型化した脂肪細胞の核を染めますと，通常は増殖型の細胞は2~3%しかありませんが，10%，20%な

どと数倍に増えます。このように、単に接触阻害を外してやるだけで増殖性が出てきます。これは肝臓でも腎臓でもそうです。接触阻害から解放することは、脂肪細胞でも同様に起こる非常に大事な現象だと思います。私はこれがリバウンドにつながってくる一つの現象ではないかと考えています。

**山内** そうしますと、逆に 120  $\mu\text{m}$  まで大きくなってしまったものが分裂するときは、接触阻害というよりはサイズの限界でしょうか。

**杉原** そうだと思います。先ほど申しましたように、ウシでもブタでもクジラでも動物として最大まで肥大してしまっただけで、しかし生体がお貯蔵させようとするときには、数を増やすしかありません。

**山内** PPAR $\gamma$  のアゴニストで細胞の数が増えることがよく知られています。アディオサイエンス研究会などですでに発表されていると思いますが、PPAR $\gamma$  のアゴニストによる場合は、分裂、分割と前駆脂肪細胞からの分化の比は変わるのでしょうか。

**杉原** チアゾリジン誘導体を培養脂肪細胞に投与しますと、肥大は起こりますが、軽い肥大しか起こりません。軽い肥大のときからすぐに小型脂肪細胞を出芽するようなかたちで新生させていきます。ですから PPAR $\gamma$  のアゴニストで刺激するというのは、生理的に近い条件かもしれません。培養条件下という増殖しやすい状態を与え、天井培養という多少非生理的な状態ですが、小型脂肪細胞を出芽させて数が大変活発に増えていきます。

**山内** 最後に、褐色脂肪細胞 (BAT) と白色脂肪細胞 (WAT) の問題があるかと思っています。成熟した脂肪細胞から BAT が出てくるという話があったかと思いますが、この場合は前駆脂肪細胞からのみで、transdifferentiation は起こらないと考えてよろしいでしょうか。

**杉原** はい。ラットでもそうですが、成熟

したラットは褐色となるのはごく一部、5~10% で、ほとんどが白色化しています。細胞をみますと、白色脂肪細胞と全く区別できないような細胞です。しかしこの細胞を採ってきて培養して脱分化させると、褐色脂肪細胞の性質が現れてきまして、実際は褐色脂肪細胞だったことがわかります。これは当然褐色脂肪細胞が存在した場所、褐色脂肪細胞だったであろうと思われるところから採ってきた場合だけです。ですから形を変えて白色脂肪細胞のように見えているだけではないかと考えていますが、斉藤先生のご意見をおうかがいしないといけません。

**斉藤昌之** (北海道大) おうかがいしたかったのはそのことと関連していますが、先生の最後のスライドで、成熟した脂肪細胞が前駆脂肪細胞のところまでリバーシブルに戻る。もちろん幹細胞のところからは一方通行になっていました。褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞は本来違う細胞だとすると、どこでそれが区別されるのか。前駆脂肪細胞よりもっと前の段階でその運命が決定されているのでしょうか。

**杉原** そうだと思います。

**斉藤** 私が先ほど申し上げたのは、前駆脂肪細胞の段階で白色と褐色の違いを網羅的に調べて、違ういくつかの分子が見つかったら、それを導入するかあるいは活性化することによって白色脂肪細胞を褐色化しようというアイデアです。しかしそれはもう少し前の段階までさかのぼらなければいけないことでしょうか。

**杉原** 白色脂肪組織の前脂肪細胞と褐色脂肪細胞の前脂肪細胞は、形態学的にも、刺激反応性にも差異があります。すでに分化は分かれていると思います。

**座長** 大変盛り上がっていますが、あと二つだけ簡単に教えてください。一つは、先生は皮下脂肪の診断をしておられますが、内臓

---

脂肪も本質的に同じと考えてよいかどうか。  
イエスかノーか、簡単をお願いします。

**杉原** 機能といいますか、刺激に対する反応性やサイトカイン産生能は当然違うと思います。しかし細胞だけをみた範囲では、残念ながら区別することができておりません。

**座長** 内臓脂肪もみておられるわけですか。

**杉原** もちろん観察しております。

**座長** もう一つは、先生の行っておられる

脂肪細胞の病理診断では、最高齢の肥満者は何歳で、どのくらいの肥満の方で、buddingはどのくらいあったのでしょうか。

**杉原** 70代の女性で、BMI 30です。大変活発に増殖して、年齢を疑うほどでした。ですから脂肪細胞の増殖能は、個体差はありますが、決して年齢に依存するものではないと思います。

**座長** ありがとうございます。