

総説 (教授就任記念講演)

肥満・糖尿病克服を目的とした脂肪細胞研究の実践と栄養学研究への展開

阪上 浩, 黒田 雅士, 瀬部 真由, 堤 理恵

徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

(平成28年3月25日受付) (平成28年4月13日受理)

白色脂肪細胞は脂肪組織の主要な構成細胞であり, 余剰エネルギーを細胞内に中性脂肪として蓄積する。その脂肪組織が過剰に蓄積された状態が肥満であるが, 脂肪細胞自身のサイズの増大 (肥大化) に加え, 細胞数の増加 (過形成) が関与している。生体内の脂肪細胞数決定に関与すると考えられる脂肪前駆細胞の動員, 脂肪細胞への増殖分化, 脂肪細胞の死と生体からの排除という段階があるが, 個々のライフステージを制御する分子機構を解明し, さらに生活習慣による変化を明らかにすることは, 肥満症のみならず生活習慣病の病態や臨床応用を考える上でも重要である。脂肪細胞の挙動は肥満症病態のみでなく, ささまざまな急性・慢性炎症性疾患の病態形成にも関係する。われわれは, 関節リウマチ, がん, 重症患者といった各種病態における栄養状態や体組成に関して臨床研究を行っているが, 並行して栄養素の機能性に着目し, 脂肪酸やアミノ酸の新規作用を明らかとした。

1. はじめに

肥満は糖尿病や脂質異常症などの代謝性疾患の原因となる。この脂肪組織の主要な構成細胞が白色脂肪細胞であり, 余剰エネルギーを細胞内に中性脂肪として蓄積する性質を有する。肥満はその脂肪組織が過剰に蓄積された状態であるが, 脂肪細胞自身のサイズの増大 (肥大化) に加え, 細胞数の増加 (過形成) が関与していることが知られている。一方, 褐色脂肪細胞は熱産生臓器としてヒトにも存在するが, 白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞様に変化するベージュ細胞も最近同定され, 脂肪細胞そのものを標的とした新たな抗糖尿病治療の可能性が注目されている。本稿では, 白色脂肪細胞の個体における役割に関して, これまでの知見をまとめるとともに白色脂

肪細胞の発生・分化制御機構について概説し, 今後の栄養学研究への展開を考察する。以下, 脂肪細胞と記した場合には白色脂肪細胞を意味する。また褐色脂肪細胞や第3の脂肪細胞であるベージュ細胞に関しては, 他誌に掲載された総説¹⁾を参照してほしい。

2. 脂肪細胞の機能と肥満症病態における役割

脂肪組織は長年の間, 余剰のエネルギーを蓄える単なる貯蔵器官程度の理解であったが, 摂食調整ホルモンであるレプチンの主要な分泌臓器が脂肪細胞であると報告¹⁾されて以来, 脂肪組織・細胞について次々と新たな機能が明らかになり, 肥満病態における中心的役割が明らかとされてきた。

1) エネルギー貯蔵臓器としての脂肪細胞

ヒトなど哺乳動物の脂肪組織は白色脂肪組織と褐色脂肪組織の二種類に大別することができる。身体の脂肪組織の大部分を占める白色脂肪組織は主に白色脂肪細胞により構成され, 白色脂肪組織としての機能の中心をなすと考えられる。脂肪組織は余剰のエネルギーを中性脂肪の形で脂肪細胞内部に蓄積させる。必要に応じて貯蔵中性脂肪を分解, 遊離脂肪酸として細胞外へ放出することで他臓器へのエネルギーの供給を行う。この貯蔵と放出のバランスは主に神経系と液性因子によって調節されている。例えば, 交感神経系の興奮により神経線維末端よりノルアドレナリンが放出されると脂肪細胞内のホルモン感受性リパーゼの活性化が生じ, 中性脂肪の分解・遊離脂肪酸の放出が促される。一方, 食後などでは膵β細胞より分泌されるインスリンにより脂肪細胞における糖取り込みの増加, アセチル CoA カルボキシラーゼの活性化, カテコラミンによる脂肪分解作用の抑制によって, 中性脂肪合成・蓄積へと進む。

2) 内分泌器官としての脂肪細胞

エネルギー貯蔵臓器としての機能に加え、脂肪組織は全身的な免疫系、エネルギー代謝をも制御する内分泌器官としての役割をもつ。これら機能を担う因子としてレプチン、アディポネクチン、TNF α (tumor necrosis factor- α), MCP1(monocyte chemoattractant protein-1), レジスチン, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), アンジオテンシノーゲンなどがあり、総称してアディポカイン (アディポサイトカイン) と呼ばれる。

1994年 Friedman らにより発見されたレプチン²⁾はその標的器官を視床下部として、主に摂食調節、交感神経を介したエネルギー代謝亢進作用を有する。また、骨格筋などの代謝器官にもレプチン受容体は存在し、末梢組織に対して直接的にも作用することが明らかになっている³⁾。血清中のレプチン濃度は体格指数 (BMI) や体脂肪量などの数値と相関することが明らかとなっていることから、レプチンは末梢におけるエネルギー状態を中枢・他組織へ伝達する因子であると考えられる。

レプチンと同様、脂肪燃焼効果をもつと考えられるアディポカインとしてアディポネクチンが報告されている。アディポネクチンは肝臓や骨格筋に働き、AMPK (AMP-activated protein kinase) や PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) の活性化を介して脂肪酸燃焼を誘導する⁴⁾。レプチンやその他のアディポカインとは異なり、脂肪細胞の肥大に伴いアディポネクチンの血中濃度は低下することが知られる。

過剰のエネルギーが蓄積された状態ともいえる肥満はインスリン抵抗性、2型糖尿病、脂質異常症、心血管疾患など生活習慣病の発症・進展との関連が次々に明らかになってきている。脂肪細胞より放出されるアディポカインの分泌プロファイルの異常が病態形成に深く関与していることから、「脂肪細胞中心仮説 Adipocentric hypothesis」として知られている (図1)。すなわち、過剰の中性脂肪が脂肪細胞に蓄積されるとレプチンやアディポネクチンなど抗糖尿病的に作用するアディポカインの作用不全状態が生じる。さらに脂肪細胞からは MCP-1 や TNF α などの炎症性アディポカインの分泌が増加する。肥満誘導直後に増加する MCP-1は主にマクロファージなどの免疫担当細胞の脂肪組織への浸潤を促す。浸潤マクロファージは脂肪組織で活性化を受けると大量の炎症性サイトカインを放出して脂肪組織局所における慢性炎症が惹起される。さらにマクロファージは脂肪組織中の脂肪細胞と相互作用することにより、より炎症を高度な

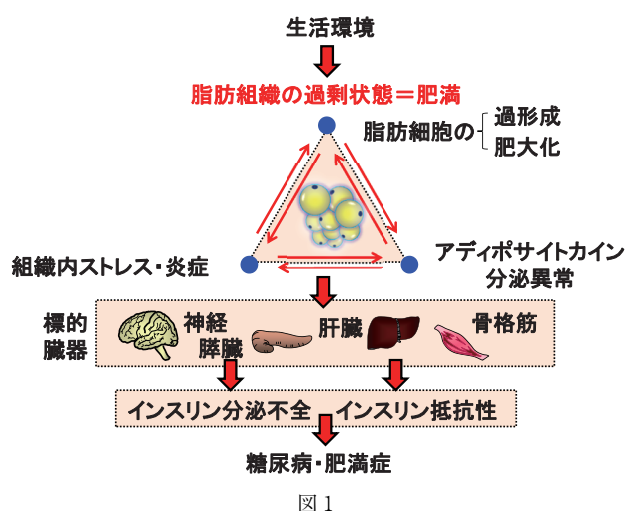


図1

ものに進展させることが明らかになっている。こうした分泌タンパク質の異常は他臓器へ影響し、全身的な代謝異常を形成すると考えられている。このような病態は健康障害を伴わない肥満と区別して、減量によって合併する健康障害の改善が期待できることから、肥満症 (Obesity Disease) として取り扱われ、治療医学の対象とされる⁵⁾。

3. 脂肪細胞のライフサイクル

脂肪細胞のライフサイクル (生活史) には、生体内の脂肪細胞数決定に関与すると考えられる脂肪前駆細胞の動員、脂肪細胞への増殖分化、脂肪細胞の死と生体からの排除という段階がある。このライフサイクルと個々のライフステージを制御する分子機構を解明し、さらには生活習慣による変化を明らかにすることは、肥満症のみならず生活習慣病の病態や臨床応用を考える上でも重要と考えられている。このような脂肪細胞の成長と更新に加え、特異的な領域に脂肪細胞が現れ、さらにはいかにして3次元的な器官・臓器を形成するかも明らかにされなければならない (表1)。

1) 脂肪細胞の起源

脂肪細胞は筋細胞や軟骨芽細胞などと同じ系譜をたどり、中胚葉に由来する間葉系幹細胞 (MSC: Mesenchymal Stem Cell) より分化・成熟するが、ほとんどの脂肪細胞は側板中胚葉に由来する⁶⁾。この時の脂肪組織形成は血管形成と同調して生じることなどから、側板中胚葉を起源とする MSC は血管内皮細胞と共通の起源を有

表1. 脂肪細胞の発生・分化をめぐる未解決問題

・細胞分化 cell differentiation: どのようにして脂肪を蓄積・燃焼する特殊な細胞種(脂肪細胞)が生ずるのか
・領域の特異化 regional specification: どのようにして脂肪細胞という均一な細胞集団が現れるのか
・形態形成 morphogenesis: 脂肪組織がいかにして3次元的な器官・臓器を構築するのか
・成長 growth: 脂肪細胞はいかに成長するのか
・更新 renewal: 脂肪細胞はどのように入れ替わるのか

すると考えられている。Tang らの報告した脂肪幹細胞は血管周囲に位置し、 α -SMA (α -smooth muscle actin) など壁細胞マーカーを発現している⁷⁾がヒトにおいて血管内皮細胞と脂肪細胞へ分化・成熟する前駆体の存在が確認されている⁸⁾。

2) 脂肪細胞の発生

脂肪細胞形成過程は間葉系幹細胞が脂肪前駆細胞へコミットされる過程、前駆脂肪細胞から成熟した脂肪細胞へと分化する過程の二段階により構成される。

間葉系幹細胞から脂肪前駆細胞へ運命づけられる過程についてはいまだ不明な点が多い。現在までのところ脂肪細胞分化へのコミットメントのトリガーになる因子はBMPs (bone morphogenic protein) などが同定されている⁹⁾。マウス間葉系細胞株 C3H10T1/2細胞に対し BMP 2/7低濃度処理することにより、脂肪細胞へと分化するとの報告がある^{10,11)}。一方、Wnt シグナルも同様に胚発育に重要な因子として知られるが、MSC の脂肪分化に関しては抑制的に働き、骨・筋細胞分化への系列に導く¹²⁾。

前駆脂肪細胞以降の成熟した脂肪細胞へ分化する過程については3T3-L1細胞や3T3-F442A細胞などの細胞株を用いた検討より、詳細に検討が行われ、時間的、空間的に厳密に制御された転写因子による調節を受けると考えられる。

PPAR γ は脂肪細胞分化においてマスターレギュレーターの一つであり、PPAR γ 単一の過剰発現で筋芽細胞に脂肪蓄積を誘導、少なくとも脂肪細胞特性の一部を誘導することができるなどの報告から PPAR γ は脂肪細胞分化における必要かつ十分な唯一の転写因子であると考えられる¹³⁾。さらに、PPAR γ は脂肪細胞の機能・形態維持においても重要な転写因子であり、一時的に PPAR γ を欠損したマウスでは著明な脂肪細胞死が誘導される。

脂肪分化に重要なもう一つの転写因子として C/EBP (CCAAT enhancer-binding protein) ファミリーが報

告されている。C/EBP ファミリーは C/EBP α , β , δ , γ , CHOP (C/EBP homologous protein) が知られる。このうち、C/EBP β/δ は脂肪細胞分化誘導直後の一過性細胞増殖時期に発現が上昇し、終末分化に重要な転写因子の発現誘導に関与すると思われる。一方、C/EBP α は PPAR γ と並んで脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであり、C/EBP α を欠損したマウスでは脂肪組織が正常に発達することができない。C/EBP α と PPAR γ 以外にも数多くの転写因子の脂肪細胞分化への関与が報告されているが、いずれも両者を誘導または維持することでその機能を発揮するために、C/EBP α と PPAR γ がマスターレギュレーターであると考えられている。

4. 成体における脂肪細胞数の増加

生体の脂肪組織の中にも脂肪細胞へ分化する前駆脂肪細胞の存在が想定されている。残留放射性同位体を利用した検討によって、ヒト脂肪組織中の脂肪細胞は年間10%程が入れ替わっているという¹⁴⁾。成熟脂肪細胞分化までのプロセスの少なくとも一部は生後認められる脂肪形成と共通すると考えられている。

1) 脂肪前駆細胞の探索

最近脂肪細胞へ分化する前駆細胞の表面抗原として Lin⁻/Sca1⁺/CD29⁺/CD34⁺が同定された¹⁵⁾。単離した Lin⁻/Sca1⁺/CD29⁺/CD34⁺細胞は培養環境下において脂肪細胞分化し、脂肪委縮症モデルマウスに注入することで脂肪組織を形成した。同様にトレーシングにより脂肪組織中の血管周囲 PDGFR α (platelet-derived growth factor α) 陽性の壁細胞に脂肪前駆細胞が含まれるとの報告がなされている¹⁶⁾。しかしながら、脂肪組織の間質に存在すると思われる脂肪幹細胞の同定についていまだ一致した見解は得られていない。

2) 肥満などの過栄養状態における新規脂肪細胞形成

脂肪細胞の肥大化には限界 (150ミクロン程度) が存在することが以前から知られており、BMI が30を超える高度なヒト肥満状態でも、ある一定以上のサイズの脂肪細胞は出現しないことが明らかになっている。すなわち、高度肥満状態では脂肪細胞の肥大化のみでは説明できず、脂肪細胞数の増加が必要となる¹⁷⁾。マウスに高脂肪食を負荷した際には脂肪組織間質中の脂肪前駆細胞の増殖活性化が生じるが、肥満による脂肪細胞数の増加には脂肪組織中の間葉系幹細胞が主要なソースとなっていることが示されている¹⁸⁾。脂肪前駆細胞の過栄養のセン

シングについてはインスリンが重要な役割を担っている可能性が示されている¹⁹⁾。高脂肪食に伴う高インスリン血症は前駆脂肪細胞へ働きかけてPI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)-Akt2シグナルを活性化により過栄養状態における脂肪細胞数増加の重要な因子になっていることを報告されている。一方で成体における脂肪細胞発生過程は個体発達段階におけるそれと完全に一致するプロセスではないと考えられる²⁰⁾。実際前述のJefferyらの検討で用いられたAkt2^{-/-}マウスは高脂肪食負荷時における脂肪細胞増殖の障害が認められるものの、出生から成獣までの脂肪組織形成は正常に進展する¹⁹⁾。発達・発育段階における前駆脂肪細胞とは別に成体における前駆脂肪細胞存在の可能性を報告した研究もあり²⁰⁾、また肥満などの過栄養状態により生じる新たな脂肪細胞はすでに存在する成熟脂肪細胞に由来するとの説も存在し、一致した見解は今のところ得られていない²¹⁾。

さらにわれわれは、脂肪細胞の増殖機構や生体からの排除機構に着目し、アポトーシス制御分子の欠損マウスの解析によって、脂肪組織炎症に死細胞が関与することを見出した(未発表データ)。すなわち肥満状態における脂肪細胞死の亢進が脂肪細胞炎症の引き金となり、アディポカインのプロファイル変化がインスリン抵抗性の助起させることを確認した(未発表データ)。このように肥満病態の中心的な病態、脂肪組織の慢性炎症とアディポカイン分泌異常の原因となる病態の一つが脂肪細胞死である可能性が高く、新たな代謝病態の治療の可能性を見出したことになる。一方で脂肪細胞の機能異常が肥満病態の本質であるという知見(「脂肪細胞機能異常仮説」)も集積してきており、これら病態との詳細な検討も今後必要となると考えられている。

5. おわりにかえて：糖尿病・肥満研究から栄養学研究への展開

脂肪細胞の挙動は肥満症の病態のみでなく、さまざまな急性・慢性炎症性疾患の病態形成にも関係する。われわれは、関節リウマチ、がん、重症患者といった各種病態における栄養状態や体組成に関して臨床研究を行っているが、例えば、徳島大学呼吸器・膠原病内科との共同研究において、骨格筋量の減少を認める関節リウマチ患者の半数以上で体脂肪量の増加が認められ、体重減少では筋肉量の減少をスクリーニングできないことを見出している(未発表データ)。さらに骨格筋量の減少を認め

る患者では過剰なエネルギー摂取の可能性が推定され、この過剰エネルギーが栄養ストレスや慢性炎症を助長し、さらには骨格筋タンパクの分解を誘導している可能性が見出されている。このような過剰エネルギー投与は慢性消耗性疾患のみでなく、がんの進行、集中治療室患者での予後などに悪影響を及ぼす可能性も推定されており、肥満症とともに今後の重要な研究課題として栄養学の取り組むべき課題の一つでもある。

さらに、当研究室で栄養素の機能性に着目し、脂肪酸やアミノ酸の新規作用を明らかとしてきた。単なる食品の健康維持機能を超えて、病者用食品(特別用途食品)や新規治療薬までを見据えた研究への展開が必要とされており、医学・栄養学・農学などが垣根を超えて、予防から治療まで連続する包括ケアシステムを作り上げることができかが今後の課題であり展望でもある。

われわれの教室は糖尿病・肥満研究から栄養学研究へと展開できるベストなポジションにあり、今まで栄養学科が担ってきた栄養学における研究者や教育者の育成とともに、今後は臨床栄養でも世界をリードする指導者の育成に尽力することで徳島大学や医科栄養学科の発展の推進力となるべく産業界とも共同研究を推進し、教育・研究・臨床の体制を構築することを標榜するものである。

文 献

- 1) 黒田雅士, 阪上浩: 新時代の臨床糖尿病学(上), 白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の分化機構と機能. 日本臨牀, 74: 156-160, 2016
- 2) Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., *et al.*: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372: 425-432, 1994
- 3) Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., *et al.*: Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415: 339-343, 2002
- 4) Yoon, M. J., Lee, G. Y., Chung, J. J., Ahn, Y. H., *et al.*: Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*, 55: 2562-2570, 2006
- 5) Nagoya Declaration 2015, The 8th Asian-Oceania Conference on Obesity.

- 6) Vodyanik, M. A., Yu, J., Zhang, X., Tian, S., *et al.* : A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell*, **7** : 718-729, 2008
- 7) Tang, W., Zeve, D., Suh, J. M., Bosnakovski, D., *et al.* : White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science*, **322** : 583-586, 2008
- 8) Miranville, A., Heeschen, C., Sengenès, C., Curat, C. A., *et al.* : Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*, **110** : 349-355, 2004
- 9) Planat-Benard, V., Silvestre, J. S., Cousin, B., André, M. N., *et al.* : Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells : physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*, **109** : 656-663, 2004
- 10) Asahina, I., Sampath, T. K., Hauschka, P. V. : Human osteogenic protein-1 induces chondroblastic, osteoblastic, and/or adipocytic differentiation of clonal murine target cells. *Exp. Cell Res.*, **222** : 38-47, 1996
- 11) Wang, E. A., Israel, D. I., Kelly, S., Luxenberg, D. P. : Bone morphogenetic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells. *Growth Factors*, **9** : 57-71, 1993
- 12) Kennell, J. A., MacDougald, O. A. : Wnt signaling inhibits adipogenesis through beta-catenin-dependent and -independent mechanisms. *J. Biol. Chem.*, **280** : 24004-24010, 2005
- 13) Rosen, E. D., MacDougald, O. A. : Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7** : 885-896, 2006
- 14) Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., *et al.* : Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, **453** : 783-787, 2008
- 15) Rodeheffer, M. S., Birsoy, K., Friedman, J. M. : Identification of white adipocyte progenitor cells *in vivo*. *Cell*, **135** : 240-249, 2008
- 16) Jiang, Y., Jo, A. Y., Graff, J. M. : SnapShot : adipocyte life cycle. *Cell*, **150** : 234-234. e2, 2012
- 17) Sakai, T., Sakaue, H., Nakamura, T., Okada, M., *et al.* : Skp2 controls adipocyte proliferation during the development of obesity. *J. Biol. Chem.*, **282** : 2038-2046, 2006
- 18) Hollenberg, C. H., Vost, A. : Regulation of DNA synthesis in fat cells and stromal elements from rat adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, **47** : 2485-2498, 1969
- 19) Jeffery, E., Church, C. D., Holtrup, B., Colman, L., *et al.* : Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nat. Cell Biol.*, **17** : 376-385, 2015
- 20) Jiang, Y., Berry, D. C., Tang, W., Graff, J. M. : Independent stem cell lineages regulate adipose organogenesis and adipose homeostasis. *Cell Rep.*, **9** : 1007-1022, 2014
- 21) 杉原甫, 戸田修二, 青木茂久, 船津丸貞幸 : 脂肪細胞の肥大と増殖. *アディポサイエンス*, **1** : 21-27, 2007

The research of adipocyte biology for the survive from obesity and diabetes and its development into nutritional intervention

Hiroshi Sakaue, Masashi Kuroda, Mayu Sebe, and Rie Tsutsumi

Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

White adipose tissue (WAT) is the main storage site for excess energy as triacylglycerides within specialized lipid-laden mature adipocytes. The expansion of WAT during the development of obesity can occur through increases in cell number (adipocyte hyperplasia) and in cell size (adipocyte hypertrophy). Adipocytes are derived from preadipocytes which can proliferate throughout life to increase WAT mass. In addition, adipocyte cell death observed within pathologically expanding adipose tissue is also one of the important factors that contribute to the pathophysiological consequences of obesity. The objective of this review is to discuss the precise contribution of adipocyte life cycle to the pathogenesis of obesity and obesity-related disease and to indicate substantial progress in our lab concerning our knowledge of bioactive components in functional foods and their links to obesity.

Key words : obesity, Diabetes, Adipocyte, Hyperplasia and hypertrophy