

内臓肥満の進展における脂肪酸結合蛋白質 3 の役割

Role of fatty acid-binding protein 3 in the development of obesity

山下 均、楠堂達也

Hitoshi YAMASHITA, Tatsuya KUSUDO

要 旨

脂肪酸は糖と並ぶ主要なエネルギー源として生命活動に必須の生体成分である。一方、肥満などによる血中の脂肪酸レベルの上昇はインスリン作用の低下（インスリン抵抗性）を引き起こす脂肪毒性や動脈硬化進展の原因となることが明らかとなってきた。細胞内における脂肪酸輸送に係わる脂肪酸結合蛋白質（Fatty acid-binding protein, FABP）は、メタボリックシンドロームの病態と関連して近年注目を集めている。われわれは、心臓において高レベルで発現する FABP3 について病態モデルマウスを用いて研究を進め、FABP3 の発現量が内臓肥満や糖尿病の進行に伴い骨格筋で増加することを見出した。また、培養骨格筋細胞を用いた検討から、FABP3 が脂質代謝だけではなくインスリンシグナル経路を介して糖代謝にも深く係わることが明らかとなった。これらの結果は、肥満や糖尿病マウスの骨格筋における FABP3 量の増加が脂肪酸利用を促進して血中における脂肪酸レベルの上昇を抑制し、インスリン抵抗性を改善するための防御的な細胞応答である可能性を示唆する。FABP3 は内臓肥満や糖尿病から動脈硬化へ移行するリスクをより早期に評価するバイオマーカーとして利用できるかもしれない。

キーワード：内臓肥満、インスリン抵抗性、脂肪酸、脂肪酸結合蛋白質、バイオマーカー

I. はじめに

内臓脂肪の蓄積を主因とするメタボリックシンドロームは、動脈硬化の進行を助長し心筋梗塞や脳卒中などの重篤な疾患を招く原因となることから、その予防が極めて重要である¹⁾。肥満は余剰のエネルギーが中性脂肪のかたちで脂肪細胞に大量に蓄積された状態である。この中性脂肪が酵素分解を受けて遊離した脂肪酸は、アルブミンなどの血液蛋白に結合して血中を移動し様々な組織の細胞に取り込まれる。各細胞にはタイプの異なる脂肪酸結合蛋白質（Fatty acid-binding protein, FABP）が存在し、細胞内に取り込まれた脂肪酸は FABP と結合したかたちでミトコンドリアなどの細胞内小器官に輸送され、脂肪酸の酸化によるエネルギー（ATP）産生に利用される²⁾。脂肪酸はもう一つの主要エネルギー源である糖（グルコース）に比べて 2 倍以上の ATP を産み出すこと

から最も効率の良いエネルギー源といえる。しかし、肥満などにより血中や細胞内の脂肪酸レベルが上昇すると脂肪毒性と呼ばれる細胞障害が生じメタボリックシンドロームの病態悪化につながる事となる。

FABP3 は脂肪酸を主要なエネルギー源とする心臓において非常に高レベルで発現する FABP である。急性心筋梗塞の患者では、障害された心筋細胞から大量の FABP3 が血中に漏出することから、FABP3 は急性心筋梗塞の発症を確定するための診断マーカーとして利用されつつある。しかし、内臓肥満やインスリン抵抗性と FABP3 との関連などは十分理解されていなかった。本研究では、内臓肥満の進展における FABP3 の役割について種々の病態モデルマウスを用いて検討を行なった。

II. 研究方法

1) 動物実験

肥満の病態モデルとして、UCP1-KO マウス、遺伝性肥満 ob/ob 及び肥満糖尿病 db/db マウスを用いた。UCP1-KO マウスには3ヶ月齢から高脂肪食を与え、さまざまな月齢で組織を採取した³⁾。ob/ob マウスと db/db マウスは標準食で飼育した後、血液及び各種組織を採取した。各組織の RNA 及び蛋白質分画を調製し、FABP3 の mRNA レベルと蛋白質レベルの解析に供した。血清中の FABP3 レベルは市販の酵素免疫測定キットを用いて測定した。

2) 細胞培養実験

アデノウイルスベクターを用いてヒト FABP3 遺伝子をマウス骨格筋細胞に導入した後、インスリンやパルミチン酸を培養系に加えて細胞を刺激した。細胞を回収して細胞抽出液を調製し、インスリンシグナル経路に対する FABP3 の寄与についてウエスタンブロット法により検討した。

III. 結果

UCP1-KO マウスの解析から、肥満マウスの骨格筋において FABP3 の mRNA と蛋白レベルが著明に上昇していることが明らかとなった。種々のパラメーターとの関連をさらに詳細に検討したところ、骨格筋における FABP3 の発現が体重(図1)や内臓脂肪量の増加、心肥大、血清インスリン値の上昇などと高い正の相関を示すことが判明した。また、培養細胞を用いた発現解析において、FABP3 の発現により脂肪酸の細胞内への取込みが上昇することが確認された⁴⁾。

同様に、ob/ob マウスと db/db マウスにおける FABP3 発現レベルを調べた結果、心臓における FABP3 蛋白レベルはコントロールの野生型マウスと ob/ob マウス、または db/db マウスとの間に有意な差は認められなかった。しかし、骨格筋における FABP3 蛋白レベルはコントロールマウスに比べて ob/ob マウスでは2.5倍、

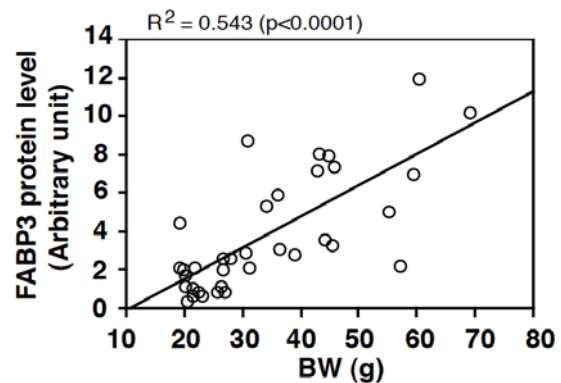


図1 腓腹筋における FABP3 発現レベルと体重増加の相関

db/db マウスでは2.7倍に上昇していることが明らかとなった。また、FABP3 の血清レベルを測定した結果、コントロールマウスに比べて ob/ob マウスと db/db マウスでは約200倍に上昇していることが判明した。

ヒト FABP3 を誘導した培養骨格筋細胞系を用いて、脂肪酸のインスリンシグナル経路に対する影響を検討した。その結果、飽和脂肪酸であるパルミチン酸の存在下においてはヒト FABP3 を発現しないコントロール細胞ではインスリン刺激により活性化されるプロテインキナーゼ (Akt) のリン酸化が大きく減弱するのに対して、ヒト FABP3 を発現誘導した骨格筋細胞においては Akt のリン酸化の減弱が抑制された。

VI. 考察

FABP3 は心臓での脂肪酸利用における役割が知られ、急性心筋梗塞発症の際に壊死した心筋から血液中に漏出することから、その診断マーカーとして利用されつつある。一方、本研究の知見は動脈硬化性疾患が発症する以前の内臓肥満やインスリン抵抗性が進行する過程において、FABP3 の発現量が心臓ではなく骨格筋において上昇していくことを示すと同時に、おそらく疲弊した骨格筋から血中への逸脱が徐々に進んでいることをうかがわせるものであった(図2)。これらの結果は、FABP3 が急性心筋梗塞などの予後の診断だけではなく、内臓肥満

から動脈硬化へ移行するリスクをより早期に評価するバイオマーカーとなり得ることを示唆する。

FABP3 の骨格筋における役割については未だ不明な点が残るが、培養骨格筋細胞を用いた検討から FABP3 発現レベルの上昇は脂肪酸の取り込み利用を促進しインスリン感受性を高める（インスリン抵抗性を改善する）ように働いている可能性が考えられる。しかし、過度の内臓肥満や糖尿病が進行すると、FABP3 発現レベルの増加だけでは上昇した脂肪酸の消費は不十分であり、骨格筋への脂肪蓄積とインスリン抵抗性の上昇を招くことになるのかもしれない。

V. おわりに

従来、FABP は細胞内における脂肪酸の単なる運び屋と考えられていたが、実際には細胞機能に深く係わることが明らかとなってきた。最近

の研究では、FABP4 や FABP5 が動脈硬化の発症に関連することも明らかとなり、他のファミリー分子の役割にも注目が集まっている²⁾。本研究から、FABP3 の糖代謝における新たな役割やメタボリックシンドロームの診断へのバイオマーカーとしての可能性などが明らかとなってきた。血中の FABP3 の機能など、今後の解明が待たれる。

用語解説

1. インスリン抵抗性

インスリンは、細胞内へのグルコースの取込みと利用を促進して血中のグルコース濃度（血糖値）を低下させるホルモンであり、糖代謝の調節に重要な役割を果たす。インスリン抵抗性とは、インスリンの糖代謝調節作用が障害を受けた状態をいい、肥満にともない生じることが多い。

2. インスリンシグナル経路

インスリン作用は細胞膜に存在するインスリン受容体を介して細胞内に伝えられる情報の流れ（シグナル）により調節されている。この過程には Akt など多くのプロテインキナーゼが係わり、種々の細胞応答を誘導する。

3. 肥満の病態モデルマウス

UCP1-KO マウス：褐色脂肪細胞のミトコンドリアのみに発現する熱産生蛋白質 UCP1 を欠損するマウス。高脂肪食の摂取により加齢とともに肥満となる。

ob/ob マウス：脂肪細胞がつくる摂食抑制ホルモンであるレプチンの遺伝子に異常がありレプチンをつくることができない。過食によりインスリン抵抗性をともなう高度の肥満となる。
db/db マウス：レプチン受容体の遺伝子に異常がありレプチンのホルモン作用を中枢に伝えることができない。インスリン産生にも異常があり、肥満と糖尿病を合併する。

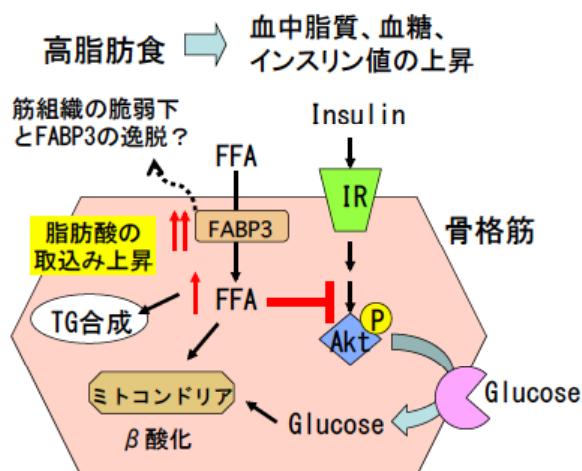


図2 内臓肥満と骨格筋 FABP3 の役割（仮説）

FABP3 の発現レベルの上昇は、肥満により上昇する血中の FFA の取込みと代謝を促進する。同時に、インスリンレベルの上昇によりグルコースの取り込みと利用が促進されるが、FFA の代謝回転が弱まると細胞内 FFA レベルが上昇し（脂肪毒性）、インスリン応答性の Akt のリン酸化とその作用によるグルコース取込み促進が阻害される。結果として、骨格筋におけるインスリン抵抗性が上昇し動脈硬化の進展を加速することが予想される。

FFA:脂肪酸、TG:中性脂肪、IR:インスリン受容体。

参考文献

- 1) 山下 均 (2008) 脂肪細胞の役割からみる肥満—新しい肥満予防法開発の試み—. 中部大学生命健康科学研究所紀要, 4:47-53.
- 2) Furuhashi M, Hotamisligil GS (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 7: 489-503.
- 3) Kontani Y, Wang Z, Kimura K, Inokuma K, Saito M, Suzuki-Miura T, Wang Z, Sato Y, Mori N, and Yamashita H (2005) UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age. *Aging Cell*, 4: 147-155.
- 4) Yamashita H, Wang Z, Wang Y, Segawa M, Kusudo T, Kontani Y (2008) Induction of fatty acid-binding protein 3 in brown adipose tissue correlates with increased demand for adaptive thermogenesis in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, 377: 632-635.

———著 者———

山下 均 (Hitoshi YAMASHITA)
中部大学生命健康科学部生命医科学科、教授。
1980年名古屋大学農学部農芸化学科卒。旭化成工業医薬開発センター主査、防衛医科大学校助手、国立長寿医療センター室長、および名古屋大学大学院医学研究科助教授を経て2006年4月より現職。医学博士。専門は分子生物学、老化基礎科学。主な研究テーマは体熱制御の分子機構の解明と老化や生活習慣病発症におけるその役割。