

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—

Roles of adipocytes in the development of obesity

山 下 均

Hitoshi YAMASHITA

要 旨

肥満は古くは富や健康（美）のシンボルであったが、現在では肥満状態が続くと健康に良くないことがわかってきた。最近問題となっているメタボリックシンドロームは、様々な生活習慣病につながることから全国的な予防への取り組みが本格的に始まりつつあるが、その第一が肥満の予防である。従来から、食べる量を制限する、あるいはエネルギーの消費を高めることにより肥満を予防する薬剤などの開発が行なわれてきたが未だ十分な効果を挙げるに至っていない。我々は、ヒトにおける肥満の成り立ちとその中心となる脂肪細胞の役割を理解し、真に効果のある肥満予防法の開発を試みてきた。本稿では、脂肪細胞の分化を阻害する植物成分を用いる新しい肥満予防法についての研究成果を含め、肥満における脂肪細胞の役割について概説する。

キーワード：メタボリックシンドローム、肥満、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞、UCP1、
エボジアミン、シグナル伝達分子

1. メタボリックシンドロームと肥満

2008年4月から生活習慣病を予防するための国家プロジェクトとしてメタボリックシンドローム特定健康診査（通称、メタボ検診）がスタートする。メタボ検診では40-74歳の約5600万人が対象となり腹囲測定と血液検査を実施するもので、メタボリックシンドロームの増加がいかに深刻な社会問題となっているかがうかがわれる。内臓脂肪症候群とも呼ばれるメタボリックシンドロームは、食べ過ぎや運動不足によって内臓脂肪が蓄積し、高脂血症、高血圧、高血糖を合併した病態を指す¹⁾（診断基準を表1に示す）。この病態が続くと動脈硬化が進行して心筋梗塞や脳卒中などの重篤な心血管系疾患をまねく原因となる。従って、心血管系疾患が発症する前にメタボリックシンドロ

ームの主因となる肥満の予防が重要となる。

肥満の程度は、BMI（Body mass index：肥満度＝体重kgを身長mの二乗で割った値）とい

表1 メタボリックシンドローム診断基準

内臓脂肪蓄積	
* 腹囲	男性 $\geq 85\text{cm}$, 女性 $\geq 90\text{cm}$ (内臓脂肪面積：男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)
上記に加えて以下の2項目以上	
* 血中の中性脂肪含量	$\geq 150\text{mg/dl}$ 又は HDL コレステロール含量 $< 40\text{mg/dl}$
* 収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ 又は 拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$
* 空腹時血糖	$\geq 110\text{mg/dl}$

う簡単な指標をもとに定義することができ、BMIが25を超えると太り過ぎで肥満であると判断される。運動やダイエットにより比較的短期間に脂肪を減らすことが可能であることから、肥満を病気だと思っている人は少ないが、肥満状態が続くとメタボリックシンドロームとなり様々な生活習慣病を発症する確率が大きく上昇することになる。この肥満における陰の主役が「脂肪細胞」であり、脂肪細胞の集まりが脂肪組織である。

2. 白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞

脂肪は大切な栄養素の一つであり、完全に燃焼すると糖や蛋白質の2倍以上のエネルギーを放出する。多くの動物は進化の歴史の中で飢餓や寒さに備えるために中性脂肪を貯蔵する白色脂肪細胞（一般的にいう脂肪細胞）と中性脂肪をエネルギー源として熱をつくり体温を維持する褐色脂肪細胞を発達させてきた。つまり、白色脂肪細胞は燃料タンク、褐色脂肪細胞はヒーターという役割である。太古の昔には、十分な食べ物を常に確保することは難しかったので、厳しい自然の中で生き延びるためには獲得した食物エネルギーを中性脂肪のかたちで白色脂肪細胞に蓄えることが必要であった。同時に、ヒトを含む恒温動物は極寒の中でも体温を常に一定に保たなければ生きていけないので、貴重な貯蔵エネルギーである中性脂肪を効率良く燃やし熱を産み出す褐色脂肪細胞が必要であったと考えられる。

これら二種類の脂肪細胞の動きは脳-交感神経系により調節される。例えば、寒冷環境下では皮膚に存在する感覚神経を介して“寒い！”という情報が脳に伝えられると、交感神経が刺激されてその神経末端からノルアドレナリンが分泌される（図1）。続いて、ノルアドレナリンは白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の細胞膜上に存在する $\beta 3$ アドレナリン受容体（ $\beta 3$ -AR）を活性化し、白色脂肪細胞においては貯蔵されている中性脂肪を分解して脂肪酸がつくられる。一方、褐色脂肪細胞ではアンカップリングプロテイン1（UCP1）という特殊な熱産生タンパク質が活性化されて脂肪酸を燃料として熱をつくり体温の低下が抑えられる。食事の際にも交感神経が活性化され脂肪分解と熱産生が起こる。最終的には、食事で摂取するエネルギー量が身体活動で消費するエネルギー量を上

回ると余ったエネルギーが中性脂肪として白色脂肪細胞に蓄積される（図2）。しかし、一つの白色脂肪細胞が貯め込む中性脂肪量には限界があるので、余剰のエネルギーをさらに貯め込むために脂肪前駆細胞（未分化の脂肪細胞）が分化して白色脂肪細胞の数が増える。すなわち、肥満は中性脂肪を蓄積した白色脂肪細胞が増加して白色脂肪組織量が大きくなった状態である。

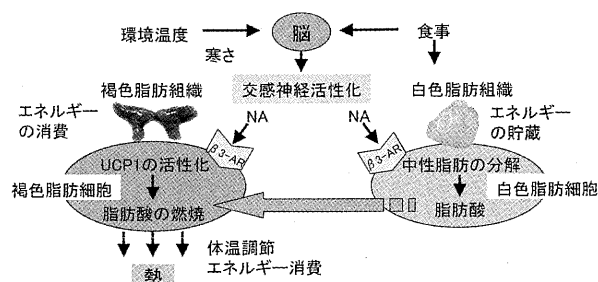


図1 脂肪細胞の役割。脂肪細胞には白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の2種類がある。白色脂肪細胞は摂取したエネルギーを中性脂肪のかたちで貯蔵するが、中性脂肪の過剰な蓄積は肥満の原因となる。寒さや食事などにより交感神経が活性化されて分泌されたノルアドレナリン（NA）は、脂肪細胞上の $\beta 3$ アドレナリン受容体（ $\beta 3$ -AR）に作用し白色脂肪細胞における中性脂肪の脂肪酸への分解を促進する。同時に、褐色脂肪細胞のアンカップリングプロテイン1（UCP1）が活性化されて脂肪酸を燃焼し熱を産み出す。

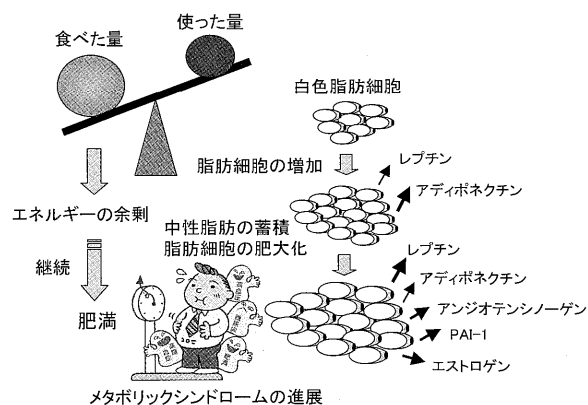


図2 肥満と脂肪細胞の関心。肥満は食べた量が使った量を上回ることによるエネルギーバランスの乱れが継続することにより進行する。一つの白色脂肪細胞が貯蔵できる中性脂肪量には限界があるので、余剰のエネルギーを蓄積していくために新しい脂肪細胞が生まれ細胞数が増加する。一方、脂肪細胞はレプチン、アディポネクチン、アンジオテンシノーゲン、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）、エストロゲンなど、様々なホルモンや生理活性分子をつくる。これらの血中レベルは肥満と共に変化し、メタボリックシンドロームの病態発症に関与する。

3. 肥満と脂肪細胞

上記の基本的役割に加えて、脂肪細胞の新たな機能が近年明らかとなってきた。すなわち、脂肪細胞は単なる燃料タンクやヒーターではなく、種々のホルモンや生理活性分子をつくる内分泌細胞であることがわかってきた²⁾(図2)。脂肪細胞が分泌するホルモンとして最初に見つかったレプチンは、食欲を抑制するホルモンで肥満の程度と比例して血中レベルが上昇する。また、レプチンは交感神経を活性化して褐色脂肪細胞における熱産生を促進してエネルギー消費を高める作用がある。その他にも、糖および脂質の代謝調節に係わるアディポネクチン、血液の凝固に係わるプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1)、血圧調節に働くアンジオテンシノーゲン、あるいは女性ホルモンであるエストロゲンなど、脂肪細胞は驚くほど多様な分子をつくる。

最近の研究から、内臓脂肪が蓄積すると脂肪細胞の働きが悪くなりアディポネクチンの分泌量が低下して、脂肪細胞だけではなく肝臓や筋肉などにも中性脂肪が蓄積しインスリン抵抗性や高脂血症の原因となることがわかってきた。一方、脂肪細胞によるPAI-1合成が上昇し血栓の形成が促進されて動脈硬化が進行する。加えて、アンジオテンシノーゲン合成の上昇による血圧上昇など、内臓肥満をベースとしてメタボリックシンドロームが進むことになる。

4. 従来の肥満予防法

食べる量を減らし、適度な運動を行なうことが肥満にならないために重要であることは誰しも分かっていることである。しかし、肥満者の数が増え続ける現状をみると話はそれほど簡単ではないようである。従って、エネルギー摂取を減らす、あるいはエネルギー消費を高めることにより肥満を予防または治療する薬剤の開発が行われてきた。その一つは、前述の $\beta 3$ -ARの活性化による褐色脂肪細胞の熱産生を介してエネルギー消費を促進し肥満を予防する $\beta 3$ -AR活性化剤の開発である(図1)。しかし、褐色脂肪細胞はリスやマウスなど小型のげっ歯類では今なお必須の熱産生器官であるが、断熱と保温の効いた衣と住の中でくらす現代人では一般的に褐色脂肪細胞は生後急速に消

退し、成人以降UCP1を検出することが難しい。また、 $\beta 3$ -ARには遺伝子多型が存在し、褐色脂肪細胞の熱産生が活性化されにくい日本人の割合は3-4割に達するとみられることから、 $\beta 3$ -AR活性化剤の効果には個人差があり有効性にも限界があると予想される。実際に、マウスなどの実験動物で有効な $\beta 3$ -AR活性化剤がヒトでは効果が十分認められず今尚利用されるに至っていない。最近我々は、UCP1を欠損するマウス (UCP1-KOマウス) が高脂肪食の摂取により肥満となること³⁾、 $\beta 3$ -AR活性化剤はUCP1-KOマウスの肥満を予防することができないこと⁴⁾を明らかにしている。

一方、植物など天然素材に含まれる種々の化合物に肥満を予防する作用が見出されている。 α -リポ酸は摂食抑制作用とUCP1熱産生活性化作用により抗肥満効果を示す生体分子であり、健康補助剤として注目を集めている。食品機能を利用した肥満予防としては、古くから食材として使われてきた唐辛子に含まれるカプサイシンがその代表として挙げられる。カプサイシンは強力な血管拡張作用により末梢からの熱放散を促進し、交感神経及び褐色脂肪細胞を活性化してUCP1熱産生を亢進することにより肥満予防効果を発揮すると考えられる。最近、辛みのないカプサイシン類縁体が見出され市販されはじめている。同様に、薬用植物として利用されてきたゴシュユの主要成分であるエボジアミンがカプサイシンと類似の肥満予防効果を有することが報告された⁵⁾。しかしながら、UCP1熱産生機能をほとんど喪失したヒトにおいて、これらの機能性化合物が抗肥満作用を本当に発揮することができるのか疑問がもたれた。

5. エボジアミンの新しい抗肥満作用

我々は、カプサイシンと異なり辛みがないエボジアミンを0.03%の濃度で配合した高脂肪食を調製し、正常マウスとUCP1-KOマウスに2ヶ月間食べさせてエボジアミンの肥満予防効果を検討した。その結果、エボジアミンは高脂肪食によるUCP1-KOマウスの肥満の進展を正常マウスと同様に抑制することが明らかとなった⁶⁾。すなわち、エボジアミンを添加した高脂肪食を摂取したマウスでは、高脂肪食のみを摂取したマウスに比べて、摂食量に差はみられなかったが、体重や肥満度

エボジアミン (Evodiamine)

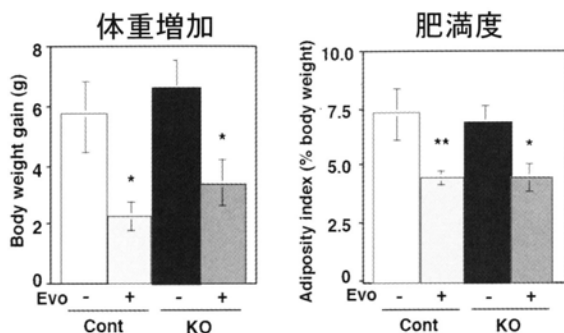
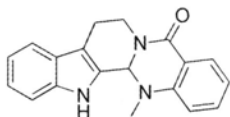


図3 エボジアミンはUCP1の有無に係わりなく高脂肪食により誘導されるマウスの肥満を抑制する。UCP1-KOマウス (KO) とコントロールマウス (Cont) に4ヶ月齢から2ヶ月間、高脂肪食又は高脂肪食にエボジアミン (Evo) を0.03% の濃度で添加した飼料を与えた時の体重増加と肥満度を示す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. Evo-無添加群 (文献6より改変)

(脂肪組織量の体重に占める割合) などの有意な低下が観察された (図3)。また、肥満に伴うインスリン抵抗性や脂肪肝の改善なども認められ、エボジアミンがUCP1の有無に係わりなく抗肥満作用を示すことが明らかとなった。これらの結果は、エボジアミンがUCP1熱産生機能を十分に活性化できないヒトの肥満に対しても効果を発揮する可能性を強く示唆するものと考えられた。それでは、エボジアミンはどのような作用メカニズムで抗肥満作用を発揮するのであろうか？

肥満が進行する過程では、脂肪細胞は過剰なエネルギーを中性脂肪としてより多く蓄えるために肥大化するが、それと同時に、分化成熟した脂肪細胞の数の増加が肥満の進展における重要な要素となる。そこで我々は、エボジアミンの脂肪細胞に対する直接作用を3T3-L1脂肪前駆細胞 (未分化の脂肪細胞) 培養系を用いて検討した (図4 A)。その結果、エボジアミンは3T3-L1脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化と中性脂肪の蓄積を濃度依存的に阻害することが明らかとなった (図4 B)。また、エボジアミンは脂肪細胞の分化を制御する転写因子C/EBP β およびPPAR γ 蛋白質の発現を強く阻害することが判明した (図4 C)。以上の結果は、エボジアミンが脂肪細胞分化の初期において作用し、分化に必須の転写因子の発現を抑

制し脂肪細胞分化を阻害することを示すものと考えられた。

肥満に伴い血中レベルが上昇するインスリンは、脂肪細胞の分化と中性脂肪の蓄積を促進する。インスリンは脂肪細胞分化の初期においては種々のシグナル伝達分子の活性を調節し、上記の転写因子の発現に影響することが知られている。そこで次に、エボジアミンのシグナル伝達分子に対する影響について検討した。その結果、エボジアミンはインスリンによって調節される種々のプロテ

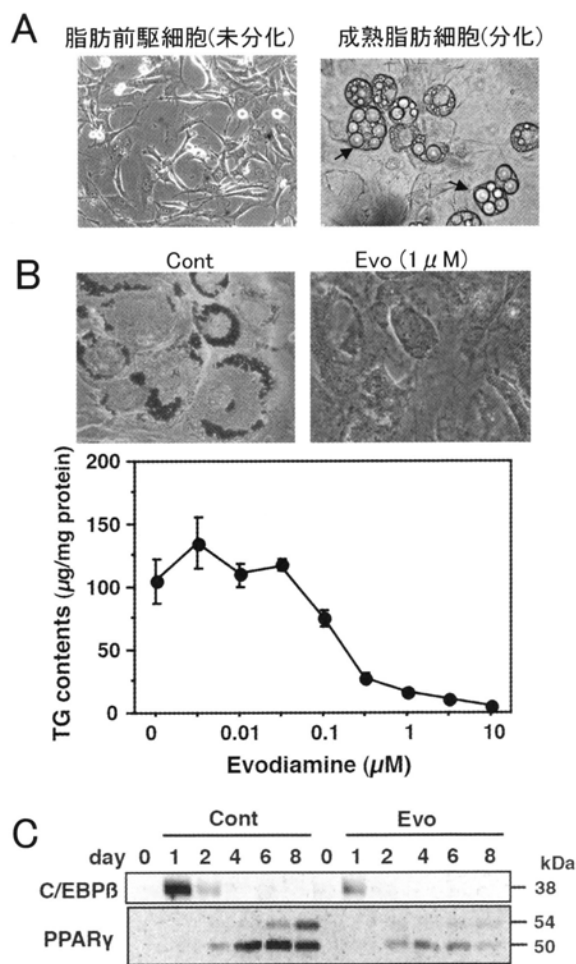


図4 脂肪細胞の分化に対するエボジアミンの効果。A) 未分化の細長い繊維状の3T3-L1脂肪前駆細胞と分化後の成熟した脂肪細胞 (矢印、脂肪滴を蓄えている)。B) エボジアミンによる脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化と中性脂肪 (TG) の蓄積の阻害。上段：コントロール培地 (Cont) と1 μ Mのエボジアミン (Evo) を添加した培地において8日間培養した後、中性脂肪をオイルレッドO染色 (赤色) した細胞の写真。下段：細胞内の中性脂肪含量。C) エボジアミンは脂肪細胞の分化に重要な転写因子であるC/EBP β とPPAR γ の発現を強く阻害する。8日間培養した時の各タンパク質の発現量の経時変化をウェスタンブロット解析により調べた。(文献6より改変)

ンキナーゼの活性に影響し、脂肪細胞の分化を阻害することが明らかとなった。面白いことに、カプサイシンにはこれらの作用は検出されず、脂肪細胞分化阻害効果は認められなかった⁶⁾。

6. まとめ

現在までの研究から明らかとなったエボジアミンの抗肥満メカニズムを図5に示した。まず、エボジアミンはカプサイシンと類似の血管拡張作用により体表面からの熱放散を促進する⁷⁾。次に、熱放散による体温低下を抑えるために交感神経が活性化され、白色脂肪細胞の中性脂肪の分解と褐色脂肪細胞におけるUCP1熱産生を亢進しエネルギーを消費する。一方、エボジアミンは脂肪前駆細胞に直接作用し、脂肪細胞分化に重要なシグナル伝達分子の活性に影響を与えることにより分化の進行を抑制する。エボジアミンはこれらの2つの抗肥満作用を併せ持つことにより、UCP1熱産生機能を十分活性化できないヒトに対してもその効果が期待される新しい機能性化合物といえる。エボジアミンが作用する受容体は未だ不明であり、エボジアミン受容体の同定は新たな創薬につながる

るものとしてその解明が待たれる。

用語解説

1. 遺伝子多型

ヒトの遺伝情報はおよそ30億塩基対のDNAの中に書き込まれているが、その遺伝暗号には個人差がある。この遺伝暗号の違いを遺伝子多型とよぶ。一つの遺伝暗号の違いにより合成されるアミノ酸が変化してタンパク質の機能が変わることもある。

2. 機能性化合物

個体の生理機能や細胞応答に影響を与える生理活性をもつ化合物の総称。植物に含まれるフラボノイドやポリフェノールはその代表。エボジアミンは、ミカン科植物の呉茱萸（ゴシュユ）に含まれるアルカロイド成分。ゴシュユには、健胃、利尿、鎮痛作用などがあり、古くから漢方において生薬として利用されてきた。エボジアミンの薬理作用としては、ほかに冷え性や脳機能改善、抗炎症、抗ガン作用などが報告されている。

3. 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

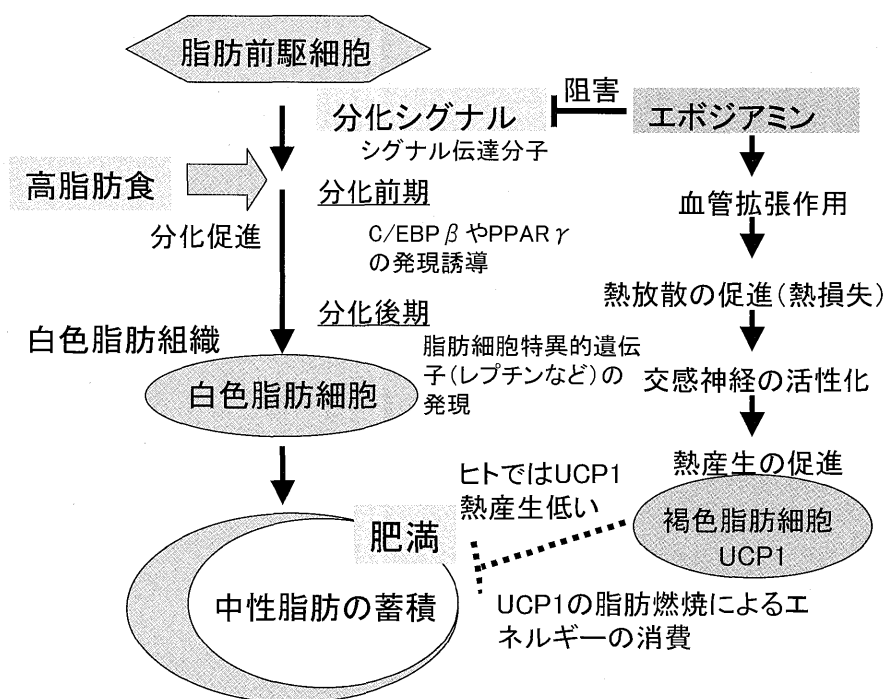


図5 エボジアミンの抗肥満メカニズム。白色脂肪細胞の増加による中性脂肪の蓄積は肥満の主要な病態である。エボジアミンは脂肪前駆細胞に直接作用し、白色脂肪細胞への分化を阻害する。また、エボジアミンはカプサイシンと類似の熱放散作用を介して間接的に褐色脂肪細胞のUCP1熱産生を活性化してエネルギー消費を高める作用も併せ持つと考えられる。

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、肥満に伴い生じることが多い。

4. 転写因子

主に核内に存在し、DNAに結合してmRNAの合成（遺伝子の転写）を調節するタンパク質。

5. シグナル伝達分子

細胞外の情報を細胞内に伝達し、種々の細胞応答を誘導する過程で働く分子。さまざまなタイプのシグナル伝達分子がある。プロテインキナーゼは特定のタンパク質にリン酸基を付加（リン酸化）してその活性や機能を調節することにより情報の流れや量を調節する酵素であり、プロテインキナーゼ自身もシグナル伝達分子として作用する。

- 7) Wang, Y., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Mori, M., and Yamashita, H. Potential contribution of vasoconstriction to suppression of heat loss and homeothermic regulation in UCP1-deficient mice. *Pflüger Arch.-Eur. J. Physiol.*, 452: 363-369, 2006.

参 考 文 献

- 1) 松澤佑次監修. メタボリックシンドローム実践ハンドブック. メディカルトリビューン社. 2006.
- 2) 春日雅人他監修. 糖尿病カレントライブラリー⑦「脂肪細胞と脂肪組織」. 文光堂. 2007.
- 3) Kontani, Y., Wang, Z., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Suzuki-Miura, T., Wang, Z., Sato, Y., Mori, N., and Yamashita, H. UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age. *Aging Cell*, 4: 147-155, 2005.
- 4) Inokuma, K., Okamatsu-Ogura, Y., Omachi, A., Matsushita, Y., Kimura, K., Yamashita, H., Saito, M. Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) for anti-obesity effect of β 3-adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol.*, 290: E1014-E1021, 2006.
- 5) Kobayashi, Y., Nakano, Y., Kizaki, M., Hoshikuma, K., Yokoo, Y., Kamiya, T. Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from fruits of *Evodia rutaecarpa*, a vanilloid receptor agonist. *Planta Med.*, 67: 628-33, 2001.
- 6) Wang, T., Wang, Y., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Sato, Y., Mori, N., and Yamashita, H. Evodiamine improves diet-induced obesity in a UCP1-independent manner: Involvement of anti-adipogenic mechanism and ERK/MAPK signaling. *Endocrinol.*, 149: 358-366, 2008.

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。専門は分子遺伝学、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。