

トピックス

Ⅲ. 肥満症とその合併症

3. 肥満症と脂質異常症

及川 眞一

要 旨

肥満症は糖尿病や高血圧の危険因子と認識されていたが、内臓脂肪の機能が解明され内臓脂肪蓄積過剰に基づく病態が理解されるようになった。いわゆるメタボリックシンドローム (MetS) である。この病態に特異的な脂質異常症が見られるわけではないが、特徴的变化として高TG血症が挙げられる。ここではいわゆるアディポカインなどの因子、あるいは臓器関連の問題が考えられる。本項ではこのような面からMetSと脂質代謝を中心にまとめた。

〔日内会誌 100: 950~957, 2011〕

Key words メタボリックシンドローム, 脂質代謝, インスリン抵抗性, 高インスリン血症

はじめに

肥満症は糖尿病発症の危険因子であり、動脈硬化性疾患との関連性で注目される。また、脂質異常症を高頻度に伴うことも認められる。この脂質異常症は糖代謝異常にも関連し、一方では動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。このような肥満症の病態は内臓脂肪蓄積で説明することが可能となり、脂質異常症との関連においてはメタボリックシンドローム (MetS) といった病態を理解することが必要となる。

MetSにおける脂質異常症の発症機序

1. アディポカイン

内臓脂肪の増加により、この組織からは多種類の生理活性物質であるアディポカインが合成・分泌される。様々なアディポカインの中で脂質代謝に影響するものを表にまとめた。内臓肥満状態ではアディポネクチンが減少し、その他の分子は全て増加する。これらの因子はそれぞれが特異的な作用を示すが、結果的には高TG血症を来す要因となる。これらは同時にインスリン抵抗性を惹起する要因としても考慮される。

2. インスリン抵抗性と脂質代謝-脂肪酸の役割

表に示したように、MetSの病態は内臓脂肪蓄

日本医科大学内科学講座血液・消化器・内分泌代謝部門

Obesity: Progress in Diagnosis and Treatment; Topics, III. Obesity and its Complications; 3. Obesity and dyslipidemia.

Shinichi Oikawa: Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Japan.

表. アディポサイトカインの変化と脂質異常症

	作用	MetSでの変化	関連する病態	(予測される臓器関連)	異常によって関連する脂質代謝	文献
アディポネクチン	インスリン感受性の増強 PPAR α の活性化	減少	インスリン抵抗性 (高インスリン血症)	(脂肪肝)	TG代謝	1
					高TG血症	2
TNF α	インスリン感受性の減弱 LPL活性阻害 細胞内脂肪分解	増加	インスリン抵抗性 (高インスリン血症) 血中TG分解低下 血中遊離脂肪酸増加	(肝TG合成亢進) (脂肪毒性?) (脂肪肝?)	TG代謝	3
					高TG血症	4
					TG代謝	5
MCP-1	IRS-1 機能障害 単球・リンパ球の遊走	増加	インスリン抵抗性 (高インスリン血症) 脂肪組織の炎症変化	(血管壁の代謝変化)	TG代謝	6
レジスチン	肝糖新生の亢進	増加	インスリン抵抗性 (高インスリン血症)		TG代謝	7
	肝・筋での糖取り込み阻害					8
レプチン	摂食抑制 エネルギー消費 血圧調節 性腺機能調節 糖代謝調節	増加	インスリン作用増進	(骨格筋の糖代謝是正)	不明	9,10 11 12,13 14,15 16

積によって変化するアディポカインが中心となり、インスリン抵抗性を惹起する機序を説明するものである。このような病態での代謝制御に関連する因子の一つは遊離脂肪酸である。遊離脂肪酸と糖代謝との関連性については48年前に“Randle's Theory”¹⁷⁾として提唱された。これはglucose-fatty acid cycleとして糖代謝を中心に脂肪酸代謝との関連性を示したものである。すなわち、糖代謝が障害されることが脂肪組織からの脂肪酸遊離を生じること(脂肪動員)、高脂肪酸血症はインスリン作用を阻害することなどが指摘された。一方、多くの2型糖尿病では食後の血中脂肪酸低下が不十分であり、インスリン作用が減弱していることを取り上げたのがReavenである¹⁸⁾。このような病態では虚血性心疾患が多く認められることを指摘した。この病

態の臨床的な特徴として高VLDL血症(高TG血症)、低HDL血症、耐糖能異常、高血圧、インスリン抵抗性・高インスリン血症などを挙げ、このような臨床像をSyndrome Xとしてまとめた。MetSでは内臓脂肪組織からの脂肪酸遊離が大きいことが指摘されており(後述)、脂肪酸代謝がMetSにおける病態で果たす役割が大きいことは多くの研究で支持されている。

以上のことをまとめるとRandleは脂肪酸と糖代謝との関連性を、Reavenは脂肪酸代謝の指標としてインスリン作用を取り上げ、動脈硬化との関連を指摘したものといえる。このような病態に関して内臓脂肪蓄積による代謝変化を検証したのが内臓脂肪症候群であり、これらをまとめて示したのがメタボリックシンドロームといった「概念」である。

トピックス

3. インスリンとVLDL代謝-合成と異化分解

インスリン分泌能が十分に保たれている個体でのインスリン抵抗性状態は高インスリン血症を誘発するが、その機序として(1)血糖上昇がインスリン過剰分泌をもたらすもの、(2)遊離脂肪酸が誘因となるものが挙げられる。この脂肪酸が原因となって生じる膵β細胞への影響は脂肪毒性¹⁹⁾として理解される。脂肪毒性ではインスリン分泌が増加・遷延して高インスリン血症を来す。この脂肪毒性は長期的にはβ細胞のアポトーシスを誘発しインスリン分泌は障害される。

肝細胞におけるアポB合成とVLDL合成・分泌過程を(図1)に示した。合成されたアポBは分解酵素によって速やかに分解される過程が認められているが、インスリンは脂肪合成を促進し、アポBと脂肪との結合からVLDL産生を促進する²⁰⁾。このような機序の一つとして、肝ではインスリンによる転写活性への影響によりsterol responsive element binding proteins (SREBP)-1c and -2の活性化が生じる²¹⁾。これは脂肪酸合成、トリグリセリド合成、コレステロール合成の亢進をもたらす。インスリンによって増強されるPKCキナーゼの活性を介した経路ではアポB100のmRNAが高発現することが示され²²⁾、これも高インスリン血症時の肝におけるVLDL合成亢進をよく説明できる。この結果、図2に示すように脂肪酸合成、コレステロール合成の亢進が惹起される²³⁾。

内臓脂肪蓄積によって変化するアディポカイン、特に炎症性サイトカインはインスリン抵抗性に強く関与することが示されてきた²⁴⁾。この中でTNFαの増加は脂肪細胞からの脂肪酸遊離を亢進し、肝への脂肪酸流入を促進する。これもまた、肝でのTG合成亢進に関与する。また、TNFαは脂肪組織をはじめとする末梢臓器でのインスリン作用を阻害するとされる。これは多くの研究から支持されてきた。この中で治療学的な成績、すなわち、リュウマチ患者に対する抗TNFα

抗体による治療がリュウマチの病態を改善するとともに、インスリン抵抗性を改善することが示された²⁵⁾。したがってTNFαがインスリン抵抗性を惹起する大きな要因であることが臨床的に明らかになったといえる。一方、TNFαのみならずさまざまな炎症性サイトカインはリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性を阻害する²⁶⁾。このようなことからインスリン抵抗性に関連する因子はLPL活性阻害を介して血中TGの増加をもたらす。したがって内臓脂肪蓄積状態におけるTG代謝は肝での合成亢進とともに異化分解系が阻害された結果であることが理解される。

4. インスリン抵抗性と腸管

インスリン抵抗性には内臓脂肪由来のTNFαが強く関連することを先に述べたが、Qinらはこのような作用をハムスター(Syrian golden hamster)を用い、TNFαを静脈内に注入することによって示している²⁷⁾。そこではハムスターの小腸細胞を用い、TNFαがアポB48合成亢進を誘発すること、ミクロソーム・トリグリセリド転送蛋白(MTP)のmRNAおよびタンパクの発現量を増加させることを示した。また、このような作用はTNFα受容体拮抗剤によって抑制されることも併せて示した。したがってインスリン抵抗性状態で認められる小腸細胞での脂質代謝にはTNFαが直接的に作用し、腸管由来リポ蛋白の合成を亢進することが示唆された。このような変化はヒトにおけるインスリン抵抗性から高インスリン血症を来したヒト腸管でも認められ²⁸⁾、血清アポB48の増加が報告されている。

遊離脂肪酸による腸管への影響についても報告されている。ヘパリンの静脈内投与は血中リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性上昇を促すことからLPL欠損などの診断に用いられる方法である。このような条件下で健康人におけるアポB48合成について検討された²⁹⁾。すなわち[D3] L-leucineのアポB48への組み入れがヘパリン投与→脂肪酸の遊離によって亢進することが報告されている。

ゴルジ複合体

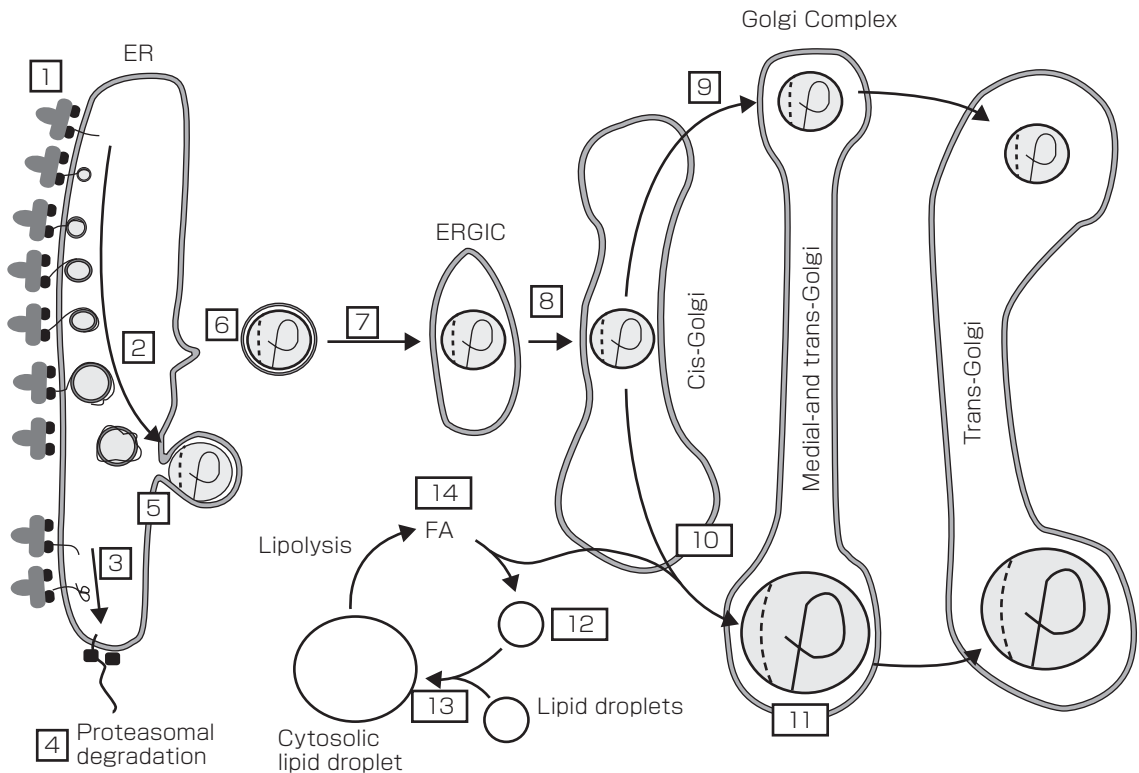


図1. アポB100 含有リポ蛋白の構築と分泌

アポBは合成されたのち、小胞体（ER）腔へ運搬される（ステップ1）。成熟する過程のアポB分子はミクロソーム・トリグリセリド転送蛋白（MTP）による作用で脂質成分が結合し、「原始VLDL（primordial VLDL；pre-VLDL）」を形成する（ステップ2）。一方、脂質との結合がなされなかったアポBは不適当な蛋白（アポB蛋白としては正常な蛋白と認められない分子-著者註）として蓄積され（ステップ3）、プロテアソームで分解される（ステップ4）。小胞体の末端では原子VLDL粒子がトリグリセリドの少ないVLDL粒子（TG-poor VLDL）に変換される（ステップ5）。この小胞体膜の特異的な部位から「発芽（budding）」の様にSar1/CopII胞体が形成されるが、TG-poor VLDL粒子はこの中に放出される（ステップ6）¹⁶⁾。この小胞は融合して小胞体-ゴルジの中間区画（ER Golgi intermediate compartment-ERGIC）を形成する（ステップ7）。その後、これはシス・ゴルジと融合する（ステップ8）。TG-poor VLDL粒子は分泌系路に輸送される（ステップ9）か、あるいは、さらに脂肪と結合（ステップ10）してTG-rich VLDL（VLDL1）粒子を形成して分泌される（ステップ11）。TG-rich VLDLの形成は細胞質の脂肪滴内TG蓄積量に強く依存している。この脂肪滴はミクロソーム膜から小型の原子脂肪滴として形成され（ステップ12）、融合によって大型化する（ステップ13）。脂肪滴内のTGは分解されるが、TG-poor VLDLが脂肪を結合してTG-rich VLDLを形成する（ステップ10の段階-著者註）前に再エステル化を受ける（ステップ14）。（文献20）

以上のような報告はMetSにおける高TG血症、とくにカイロミクロンおよびそのレムナント増加の機序をよく説明する。このような変化はインスリン抵抗性・高インスリン血症における動脈硬化性疾患の発生機序にも関連する。

5. 治療

1) 生活習慣

過食や活動量の減少が脂肪蓄積をもたらし、MetSの原因となる。したがって生活習慣を改善することが必須であり、多くの疫学介入研究が

トピックス

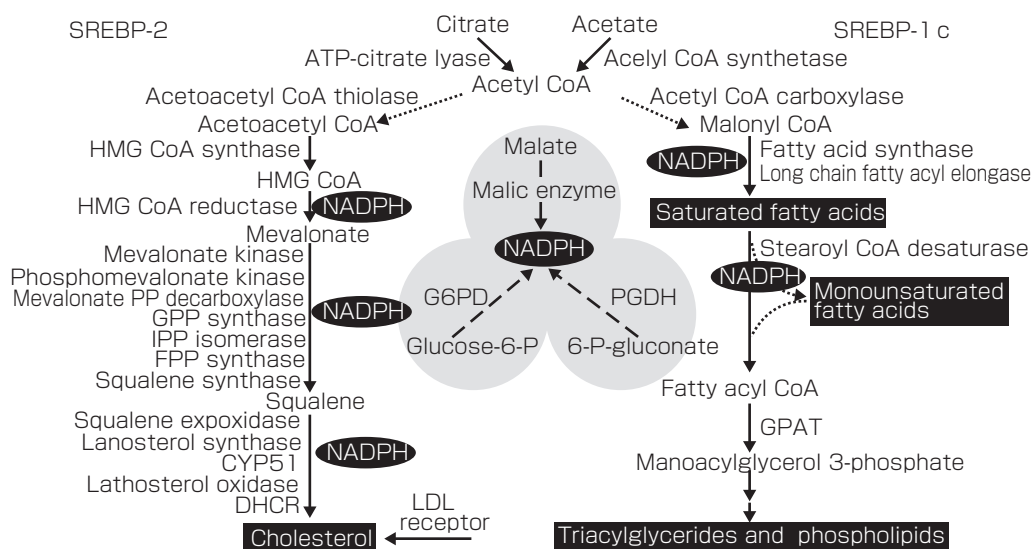


図 2. SREBPsによる遺伝子制御

図はコレステロール、脂肪酸、およびトリグリセリド合成経路における主な代謝中間産物を示している。生体内ではSREBP2が選択的にコレステロール代謝関連遺伝子を選択的に活性化する。これに対してSREBP1cは選択的に脂肪酸とトリグリセリド代謝に関連する遺伝子を活性化する。(文献 23)

DHCR : 7-dehydrocholesterol reductase,

FPP : farnesyl diposphphate,

GPP : geranylgeranyl pyrophosphate synthetase,

CYP51 : lanosterol 14 α -demethylase,

G6PD : glucose-6-phosphate dehydrogenase,

PGDH : 6-phosphogluconate dehydrogenase,

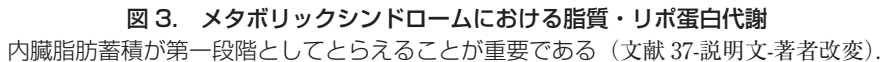
GPAT : glycerol-3-phosphate acyltransferase

報告されてきた^{30, 31)}。これらの成績から生活習慣の変化が重要であることは臨床的に検証されたといえる。現在、日本糖尿病学会あるいは日本肥満学会、日本動脈硬化学会などでは適切なエネルギー摂取量を理想体重から計算して用いることが推奨されている。しかし、このエネルギー量の設定については臨床的な検証は未だ不十分である。少数例であるが入院患者で検討したところ、このような一日摂取量の設定は体重を指標としたとき、ある程度の合理性があることが認められた。特に、肥満者ではこのような一日摂取量の設定が根拠のある食事療法として実施されることが望まれる³²⁾。

2) 薬物療法

MetSにおける脂質異常症に対して薬物療法を第一に行うことは勧められない。しかし、生活習慣に対する介入によっても脂質異常症の改善が認められない例で動脈硬化性疾患発症が危惧される例、あるいは家族性混合型高脂血症の合併が考えられる例などではその病態に適した薬剤の選択が考慮される。以下はMetSの脂質代謝から考慮した時に興味を持たれる最近の話題を列举した。

ロスバスタチンはハムスター (Syrian golden hamster) 肝でのコレステロール合成を抑制するが、同時に細胞内でのアポB分解を促進し、結果



日本内科学会雑誌 第100巻 第4号・平成23年4月10日

トピックス

とはできないが、関連因子あるいは脂質異常を来す機序から考えるとTG代謝の変化が中心的なものである、ということができる。このような代謝異常を是正するには薬物療法を第一に考慮することは求められない。生活習慣への介入を積極的に行い、内臓脂肪組織の代謝を是正することが最も根本的な治療である。薬物療法はこれらを補佐するものとして認識したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Hotta K, et al: Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 50(5): 1126-1133, 2001.
- 2) Yamauchi T, et al: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7 (8): 941-946, 2001.
- 3) Tracey KJ, et al: Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production. Cachectin/tumor necrosis factor-secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest* 86 (6): 2014-2024, 1990.
- 4) Kern PA: Potential role of TNF α and lipoprotein lipase as candidate genes for obesity. *J Nutr* 127(9): 1917S-1922S, 1997.
- 5) Langin D, Arner P: Importance of TNF α and neutral lipases in human adipose tissue lipolysis. *Trends Endocrinol Metab* 17 (8): 314-320, 2006.
- 6) Sartipy P, Loskutoff DJ: Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (12): 7265-7270, 2003.
- 7) Rangwala SM, et al: Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 53(8): 1937-1934, 2004.
- 8) Banerjee RR, et al: Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 303 (5661): 1195-1198, 2004.
- 9) Halaas JL, et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269 (5223): 543-546, 1995.
- 10) Maffei M, et al: Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (15): 6957-6960, 1995.
- 11) Kennedy A, et al: The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (4): 1293-1300, 1997.
- 12) Dunbar JC, et al: Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 46(12): 2040-2043, 1997.
- 13) Agata J, et al: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 10 (10 Pt 1): 1171-1174, 1997.
- 14) Ahima RS, et al: Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 99(3): 391-395, 1997.
- 15) Strobel A, et al: A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18 (3): 213-215, 1998.
- 16) Ogawa Y, et al: Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 48 (9): 1822-1829, 1999.
- 17) Randle PJ, et al: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 785-789, 1963.
- 18) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
- 19) Unger RH: Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 44: 863-870, 1995.
- 20) Adiels M, et al: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28 (7): 1225-1236, 2008.
- 21) Xie X, et al: Down regulation of hepatic HNF4 α gene expression during hyperinsulinemia via SREBPs. *Mol Endocrinol* 23: 434-443, 2009.
- 22) Sidiropoulos KG, et al: Translational control of apolipoprotein B mRNA via insulin and the protein kinase C signaling cascades: evidence for modulation of RNA-protein interactions at the 5'UTR. *Arch Biochem Biophys* 459(1): 10-19, 2007.
- 23) Horton JD, et al: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 109 (9): 1125-1131, 2002.
- 24) Tilg H, Moschen AR: Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 14 (3-4): 222-231, 2008.
- 25) Gonzalez-Gay MA, et al: Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1193: 153-159, 2010.
- 26) Feingold KR, et al: Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arterioscler Thromb* 14 (11): 1866-1872, 1994.

- 27) Qin B, et al : Tumor necrosis factor- α induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein B48-containing lipoproteins. *Diabetes* 56 (2) : 450–461, 2007.
- 28) Duez H, et al : Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 (6) : 1357–1363, 2006.
- 29) Duez H, et al : Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation* 117 (18) : 2369–2376, 2008.
- 30) Tuomilehto J, et al : Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 344 (18) : 1343–1350, 2001.
- 31) Knowler WC, et al : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. [see comments.]. *New England Journal of Medicine* 346 (6) : 393–403, 2002.
- 32) Nakajima Y, et al : Practical dietary calorie management, body weight control and energy expenditure of diabetic patients in short-term hospitalization. *J Atheroscler Thromb* 17 (6) : 558–567, 2010.
- 33) Chong T, et al : Effect of rosuvastatin on hepatic production of apolipoprotein B-containing lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia. *Atherosclerosis* 185 (1) : 21–31, 2006.
- 34) Deushi M, et al : Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 581 (29) : 5664–5670, 2007.
- 35) Park H, et al : The fatty acid composition of plasma cholesteryl esters and estimated desaturase activities in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the effect of long-term ezetimibe therapy on these levels. *Clin Chim Acta* 411 (21–22) : 1735–1740, 2010.
- 36) Lambert G, et al : Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment. PCSK9 and LDL is a new fascinating story. Loss of function being an advantage. A new mechanism to explain how the fibrates work. *Clin Chem* 54 : 1038–1045, 2008.
- 37) Matikainen N, et al : Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49(9) : 2049–2057, 2006.
- 38) Duez H, et al : Mechanism of intestinal lipoprotein overproduction in insulin resistant humans. *Atherosclerosis* 9 (Suppl 2) : 33–38, 2008.