

## 健全なる身体には健全なる脂肪組織を

田中 都

メタボリックシンドロームの診断基準にウエスト周囲径が導入されて以来、内臓脂肪蓄積への関心が高まっている。体脂肪は、蓄積部位により、皮下脂肪、内臓脂肪と分類され、前者は良い脂肪、後者は悪い脂肪と考えられているが、最近、蓄積すべきでない臓器に脂肪が蓄積される異所性脂肪の存在が報告され、「最も悪い脂肪」と考えられている。その理由は何だろうか？

従来、脂肪組織は、余剰のエネルギーを中性脂肪として蓄積する単なるエネルギー貯蔵庫と考えられてきたが、1994年に脂肪細胞由来ホルモンのレプチンが発見されて以来、さまざまな生理活性物質（アディポサイトカインまたはアディポカイン）を産生・分泌する内分泌臓器と考えられるようになった。また、2003年には、肥満の脂肪組織におけるマクロファージの存在が報告され、肥満によって脂肪組織そのものが炎症性変化をきたすことが明らかとなった<sup>1)</sup>。現在では、脂肪組織は、他の一般の組織と同様に、実質細胞である成熟脂肪細胞と間質細胞で構成されていること、間質細胞は、前駆脂肪細胞のみならず、血管構成細胞、線維芽細胞、免疫担当細胞などで構成されていること、肥満に伴い間質細胞の構成成分が大きく変化するとともにアディポサイトカインの産生調節が破綻し、炎症性アディポサイトカインの産生が増大、抗炎症性アディポサイトカインの産生が減少することで、全身のインスリン抵抗性が惹起されることが明らかとなっている。

脂肪組織の間質細胞の中では、マクロファージについての研究が最も進んでおり、脂肪組織にはM1型、M2型の少なくとも2種類の性質の異なるマクロファージが存在することが報告されている<sup>2)</sup>。非肥満の脂肪組織では炎症抑制性M2マクロファージが主であり、抗炎症性サイトカインを産生することによって炎症性変化を抑制している。これに対し、肥満に伴い増加する炎症促進性M1マクロファージは、多くの炎症性サイトカインを分泌して脂肪組織の炎症性変化を促進する。興味深いことに、M1マクロファージは、Toll-like receptor 4 (TLR4) や macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) のような外来性の病原菌に対する病原体センサーを発現している。すなわち、TLR4やMincleが認識するリガンドが脂肪組織内に存在することが示唆される。実際、TLR4は脂肪細胞に由来する遊離の飽和脂肪酸を認識して脂肪

組織の炎症を増悪させることが報告されており<sup>3)</sup>、TLR4欠損マウスでは肥満に伴う脂肪組織の炎症が減弱する<sup>4)</sup>。また、肥満の脂肪組織のみならず、TLR4やMincleは、さまざまな疾患モデルで死細胞由来の物質などを認識して炎症を増悪させることが報告されている。このように、従来、外来性の病原体を認識するセンサーが、自己免疫疾患のように生体内の非感染性の炎症にも関与することが明らかにされつつあり、生体内の何をリガンドとして認識して炎症が増悪するのかについて、現在、精力的に研究されている。

組織で炎症が生じると、炎症の修復とともに組織線維化がもたらされるが、近年、脂肪組織も例外ではないことが明らかとなってきた。すなわち、肥満の脂肪組織炎症が遷延化した結果、脂肪組織は線維化する。肺線維化や腎線維化のように、線維化を起こした組織が正常に機能しないことは自明であるが、脂肪組織は、線維化によって中性脂肪を蓄積するという最も重要な機能が障害される。その結果、脂肪組織に蓄積できない脂肪は、肝臓や骨格筋など、本来、脂肪を蓄積すべきでない臓器に異所性脂肪として蓄積され、脂肪毒性と称されるさまざまな臓器障害をもたらす。これが、異所性脂肪の「最も悪い脂肪」の所以である。最近の研究では、Mincleは、脂肪組織の炎症のみならず脂肪組織の線維化にも関与することが明らかにされた<sup>5)</sup>。すなわち、Mincle欠損マウスは、高脂肪食摂取により肥満は誘導されるが、脂肪組織の炎症や線維化が減弱するため、脂肪組織に十分に脂肪を蓄積でき、肝臓への脂肪の流入が減ることで、糖代謝の改善が認められた。このような脂肪組織の線維化と代謝異常については、実験動物のみならず臨床研究の報告も増えており、現在、脂肪組織線維化の責任分子や作用機序の解明が注目されている。

脂肪組織の炎症や線維化そのものは疾患ではないが、脂肪組織の重要性を見直して、ヒトの健康を考えてみてはいかがだろうか。

- 1) Weisberg, S. P. *et al.*: *J. Clin. Invest.*, **112**, 1796 (2003).
- 2) Lumeng, C. N. *et al.*: *J. Clin. Invest.*, **117**, 175 (2007).
- 3) Suganami, T. *et al.*: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **25**, 2062 (2005).
- 4) Shi, H. *et al.*: *J. Clin. Invest.*, **116**, 3015 (2006).
- 5) Tanaka, M. *et al.*: *Nat. Commun.*, **5**, 4982 (2014).