

酸化ストレスと メタボリックシンドローム

小塚智沙代／屋比久浩市／益崎 裕章

Summary

肥満では脂肪組織において酸化ストレスが亢進していることが明らかとなり、脂肪組織における活性酸素の重要なソースとしてキサンチン酸化酵素の役割が注目されている。酸化ストレスはメタボリックシンドロームの病態形成に深く関与する一方、脂肪組織の増大によるアディポサイトカインの分泌増加を遺伝子発現レベルで代償的に抑制していることが明らかとなり、その作用には二面性があることが示唆される。メタボリックシンドロームにおける酸化ストレスの病態的意義の解明が期待される。

Key words

肥満●脂肪組織●グリケーション
キサンチンオキシダーゼ
アンジオテンシノーゲン

Chisayo Kozuka

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病
内科学講座(第二内科)

Kouichi Yabiku

同内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)講師

Hiroaki Masuzaki

同内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)教授

はじめに

メタボリックシンドロームとは内臓脂肪型肥満を核として、高脂血症や糖尿病、高血圧が一個人に集積する病態であり、致死的心血管イベントの危険因子として重要である。酸化ストレスの過剰は高脂血症や糖尿病、高血圧の発症・進展過程に関与するとともに、肥満の脂肪組織におけるアディポサイトカイン分泌制御にも影響を与える。本稿では、脂肪組織機能異常における酸化ストレスの意義を中心に、メタボリックシンドロームと酸化ストレスについての最近の知見を紹介する。

肥満と酸化ストレス

脂肪組織は余剰のエネルギーを中性脂肪として備蓄し、エネルギー不足の際に遊離脂肪酸として放出するエネルギー貯蔵庫として飢餓の時代には重要な役割を担ってきた。しかし、飽食・過栄養の現代では過剰なエネルギーを蓄積して肥大化し肥満を呈する。肥満・糖尿病モデルマウスを用いた検討から、肥満の脂肪組織では活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)産生酵素であるNADPHオキシダーゼの発現が上昇する一方、抗酸化酵素のスーパーオキシドジスムターゼ(superoxide dismutase; SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼの発現低下により、ROS産生が促進し、酸化ストレスが亢進している¹⁾。酸化ストレスが亢進した脂肪細胞では分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ

(mitogen-activated protein kinase : MAPK), nuclear factor- κ B(NF- κ B)などのストレス応答シグナルが活性化されており, 腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- α , 単球走化性蛋白質(monocyte chemoattractant protein : MCP)-1, アディポネクチンなどさまざまなアディポサイトカインの分泌異常が生じている。脂肪組織から過剰分泌された炎症性サイトカインや遊離脂肪酸は肝臓や骨格筋の炎症シグナルを活性化してインスリン抵抗性をもたらす(図1)。

糖尿病と酸化ストレス

慢性的な高血糖は種々の臓器・組織で酸化ストレスを亢進させる。糖尿病患者では脂質や蛋

白質, DNA の酸化と血糖コントロールが関連する²⁾³⁾。主要な機序は, 蛋白質の非酵素的糖付加反応(グリケーション)の促進である。グリケーションは前期反応と後期反応に分けられ, 前期反応でアマドリ化合物が生成される(図2)。血糖コントロール指標のヘモグロビンA_{1c}(HbA_{1c})は代表的なアマドリ化合物である。アマドリ化合物は自己酸化する過程でROSを生成する。さらに, アマドリ化合物から後期反応を経て生成される後期糖化反応生成物(advanced glycation endproducts : AGE)はAGE受容体(receptor for AGE : RAGE)に結合し, 酸化ストレスを惹起する。SODの糖化による活性低下, ペントースリン酸経路やポリオール経路の活性化による還元型グルタチオン減少など抗酸化酵素の活性低下も関

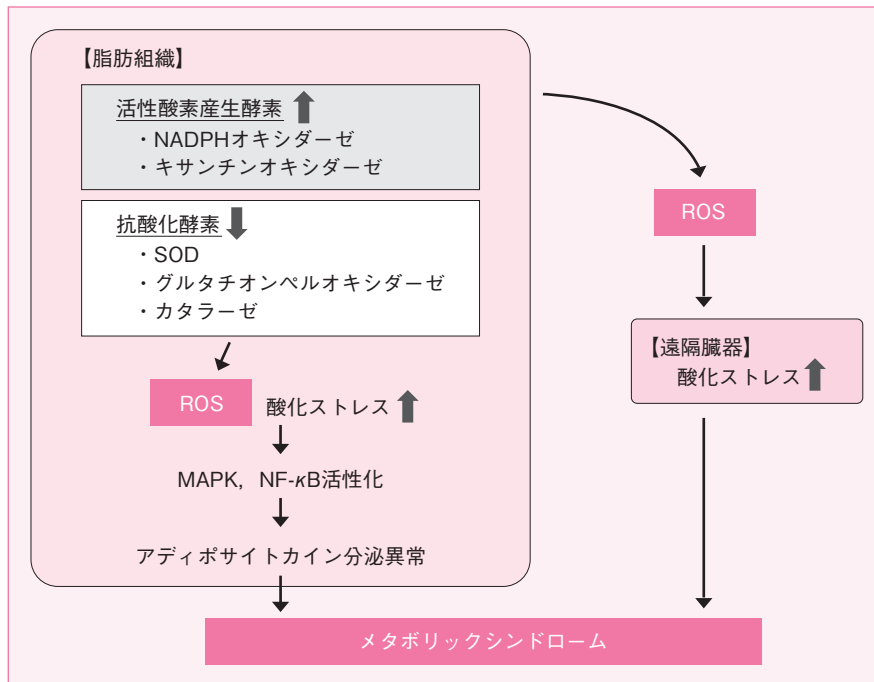


図1 肥満の脂肪組織における酸化ストレスの亢進

肥満の脂肪組織では, 活性酸素産生酵素の発現上昇, 抗酸化酵素の発現低下の両面から, ROSの産生が亢進している。酸化ストレスの亢進は, ストレス応答シグナルのJNK, NF- κ Bの活性化を介して, アディポサイトカインの分泌過剰を引き起こす。また, 脂肪組織から過剰に産生されたROSは全身の酸化ストレスを亢進させる。

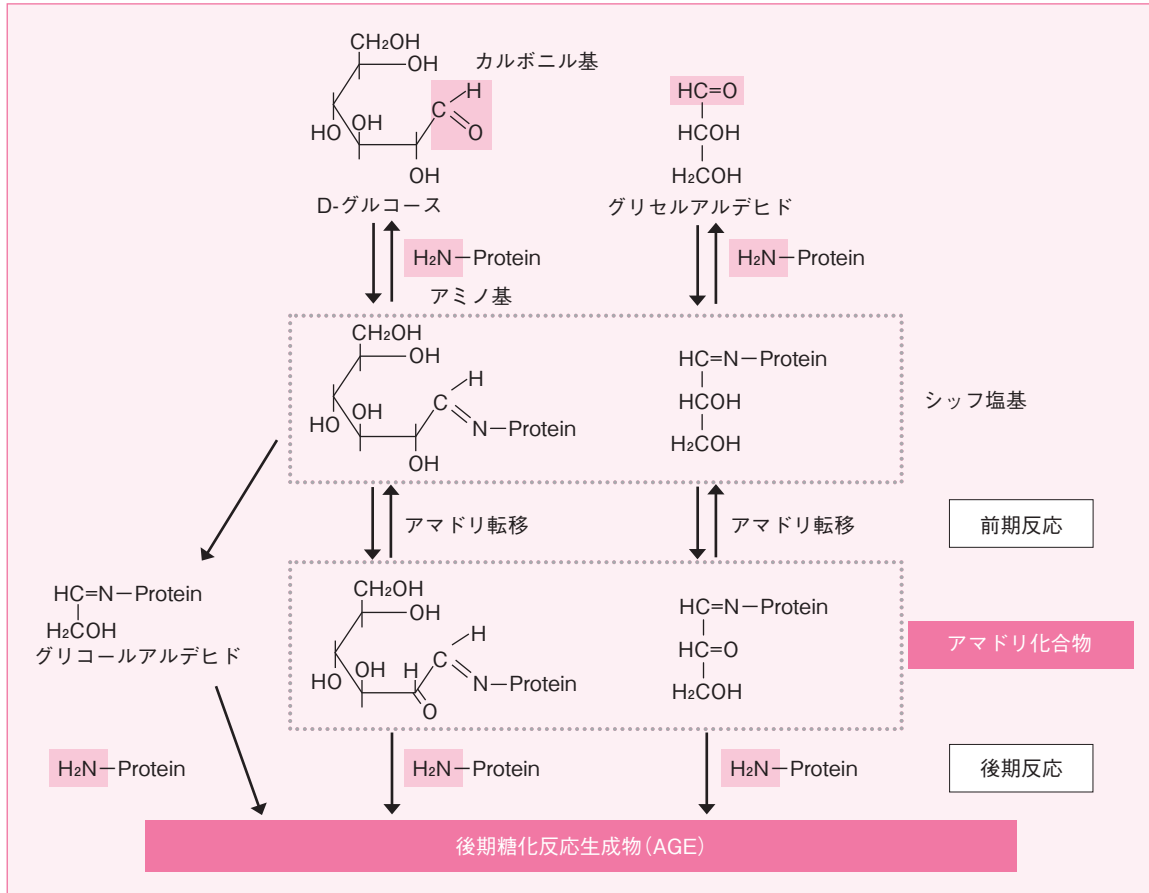


図2 非酵素的糖付加反応(グリケーション)

蛋白質のアミノ基とグルコースなどの還元糖カルボニル基が非酵素的に反応して不安定なシッフ塩基を形成し、アマドリ転移によって安定なアマドリ化合物へと変化する(前期反応)。その後、アマドリ化合物や代謝産物がさらにアミノ基と非酵素的に反応して脱水・重合を繰り返してAGEが生成される(後期反応)。生体に沈着したAGEは容易に分解されず、糖尿病性血管合併症の増悪因子となる。

係している。

糖尿病の多くではインスリン抵抗性とインスリン分泌低下が共存しているが、いずれにも酸化ストレスが関与している。糖尿病患者に α -リポ酸などの抗酸化剤を投与するとインスリン抵抗性が改善され、インスリン抵抗性改善薬のメトホルミンを投与すると酸化ストレスマーカーが改善する。インスリン感受性臓器では酸化ストレスがNF- κ Bやc-Jun N-terminal kinase (JNK)を活

性化し、インスリン受容体基質(insulin receptor substrate ; IRS)-1の蛋白量減少・不活性化させることによってインスリン抵抗性が惹起される⁴⁾⁵⁾。膵 β 細胞ではJNKの活性化を介してインスリンの発現調節に重要な転写因子pancreatic and duodenal homeobox-1(PDX-1)の核外移行が誘導され、インスリン遺伝子の発現や分泌が低下する⁶⁾⁷⁾。膵 β 細胞は抗酸化酵素の発現が微弱であり酸化ストレスへの防御機構が脆弱であるた

め、酸化ストレスに曝露されると機能障害やアポトーシスを起こしやすい⁸⁾⁹⁾。

キサンチン酸化酵素

生体で産み出される ROS の主要な源の 1 つにキサンチン酸化酵素[キサンチンオキシダーゼ (xanthine oxidoreductase ; XOR)]がある。XOR はプリン代謝経路に属し、キサンチンやヒポキサンチンから尿酸を合成する酵素であり、種々の細胞に広範囲に分布している。脂肪組織は最大の XOR 発現・産生臓器であり、その発現は肥満に伴って上昇する。XOR は乳汁中にも含まれ、ROS の産生により抗菌効果を示すなど、生体機能に重要な役割を担っている。一方、肥満では脂

肪組織における XOR の発現上昇によって過剰な尿酸が産生・分泌された結果、urate transporter-1 (URAT1) や organic anion transporter (OAT) などの尿酸トランスポーターを介して細胞のなかに取り込まれた尿酸が酸化ストレスを誘導し、細胞機能障害を引き起こす可能性が示唆されている¹⁰⁾。メタボリックシンドローム患者に XOR 阻害剤であるアロプリノールを投与すると血中の酸化ストレスマーカーが低下することから¹¹⁾、脂肪組織における XOR の病態的意義が注目される。

脂肪組織における アンジオテンシノーゲンの発現

レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin

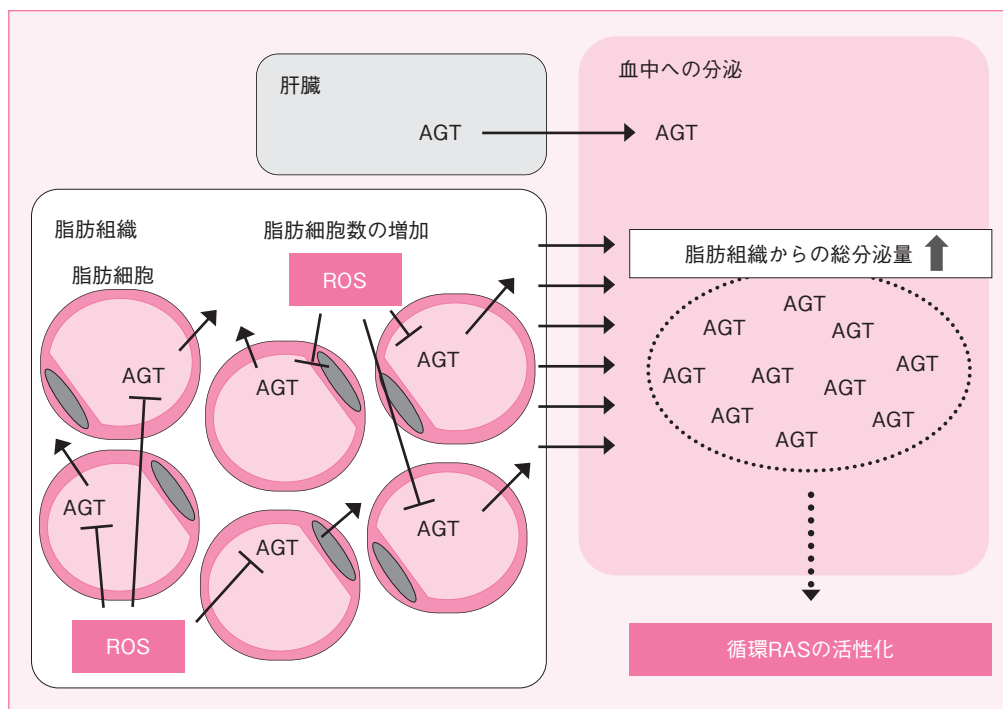


図3 酸化ストレスと肥満の脂肪組織におけるAGTの発現

肥満の脂肪細胞では、亢進した酸化ストレスがAGTの発現を低下させる。しかし、肥満に伴う著しい脂肪細胞数の増加により、脂肪組織から分泌されるAGTの総量は増加しており、高血圧の病態に関与する。

system ; RAS)は生体における体液量・血圧調節の根幹をなす。近年, さまざまな組織にRASが存在し, アンジオテンシンIIが細胞増殖やアポトーシスに関与することが明らかとなり, 組織特異的なRASの機能や病態的意義が注目されている。われわれはRASの起点であるアンジオテンシノーゲン(angiotensinogen ; AGT)の脂肪組織における発現に注目し, その病態的意義を検討した。マウスを用いた解析から, 肥満化した脂肪細胞では亢進した酸化ストレスがAGTの発現を低下させることが明らかとなった¹²⁾。肥満に伴うAGTの発現変化を示すのは脂肪細胞のみであり, 肝臓や腎臓, 大動脈においては不変であった。ヒト皮下脂肪組織バイオプシーにより, 脂肪細胞におけるAGTの発現と肥満との関連を検討したところ, ヒトの脂肪細胞においてもAGTの発現はBMIや脂肪細胞サイズと逆相関を示した¹³⁾。一方, 肥満においては体脂肪量が著しく増加することから, 全身の脂肪組織から分泌されるAGTの総量は肥満度に伴い結果的に増加していることが明らかとなり, 肥満に伴う高血圧の発症への関与が示唆された¹³⁾。脂肪組織からのAGT分泌増加を酸化ストレスが遺伝子レベルで代償的に抑制しているとも捉えられる興味深い結果である(図3)。

おわりに

肥満における脂肪組織の機能異常に酸化ストレスが多面的に関わっている。また, メタボリックシンドロームの克服には運動や食事など生活習慣の改善が必須であり, これらが酸化ストレス状態を改善することも報告されている¹⁴⁾。メタボリックシンドロームの病態と酸化ストレスの関連がさらに解明され, メタボリックシンドロームの創薬ターゲットとなることが期待される。

文献

- 1) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al : Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* **114** : 1752-1761, 2004
- 2) Davi G, Falco A, Patrono C : Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal* **7** : 256-268, 2005
- 3) Martín-Gallán P, Carrascosa A, Gussinyé M, et al : Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Radic Biol Med* **34** : 1563-1574, 2003
- 4) Nomiyama T, Igarashi Y, Taka H, et al : Reduction of insulin-stimulated glucose uptake by peroxynitrite is concurrent with tyrosine nitration of insulin receptor substrate-1. *Biochem Biophys Res Commun* **320** : 639-647, 2004
- 5) Zick Y : Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation ; a molecular basis for insulin resistance. *Biochem Soc Trans* **32** : 812-816, 2004
- 6) Kaneto H, Xu G, Fujii N, et al : Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression. *J Biol Chem* **277** : 30010-30018, 2002
- 7) Kawamori D, Kajimoto Y, Kaneto H, et al : Oxidative stress induces nucleo-cytoplasmic translocation of pancreatic transcription factor PDX-1 through activation of c-Jun NH₂-terminal kinase. *Diabetes* **52** : 2896-2904, 2003
- 8) Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M : Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic Biol Med* **20** : 463-466, 1996
- 9) Krauss S, Zhang CY, Scorrano L, et al : Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction. *J Clin Invest* **112** : 1831-1842, 2003
- 10) Baldwin W, McRae S, Marek G, et al : Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the

- adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* **60** : 1258-1269, 2011
- 11) Yiginer O, Ozcelik F, Inanc T, et al : Allopurinol improves endothelial function and reduces oxidant-inflammatory enzyme of myeloperoxidase in metabolic syndrome. *Clin Res Cardiol* **97** : 334-340, 2008
 - 12) Yasue S, Masuzaki H, Okada S, et al : Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice : impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens* **23** : 425-431, 2010
 - 13) Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, et al : Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity. *Metabolism* **59** : 1241-1251, 2010
 - 14) Roberts CK, Sindhu KK : Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* **84** : 705-712, 2009