

糖・脂質・尿酸代謝を結びつける メタボリックシンドロームの発症機序

難波豊隆, 池間朋己, 益崎裕章

NAMBA Toyotaka, IKEMA Tomomi, MASUZAKI Hiroaki
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)

肥満による内臓脂肪の過剰な蓄積は炎症性サイトカインの産生を介して、慢性的な脂肪組織炎症を惹起する。脂肪組織炎症を基盤にインスリン抵抗性が増大し、糖・脂質・尿酸代謝異常や高血圧症などの動脈硬化性疾患のリスク因子が集積し、メタボリックシンドロームが形成される。肥満の予後に関する研究では肥満パラドックスが報告されており、肥満の質を考慮することが重要である。

Key Words : 内臓脂肪蓄積, 脂肪組織炎症, インスリン抵抗性, 高尿酸血症

はじめに

2000年に日本肥満学会が「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」を発表し、わが国における肥満症の診断基準が示された。

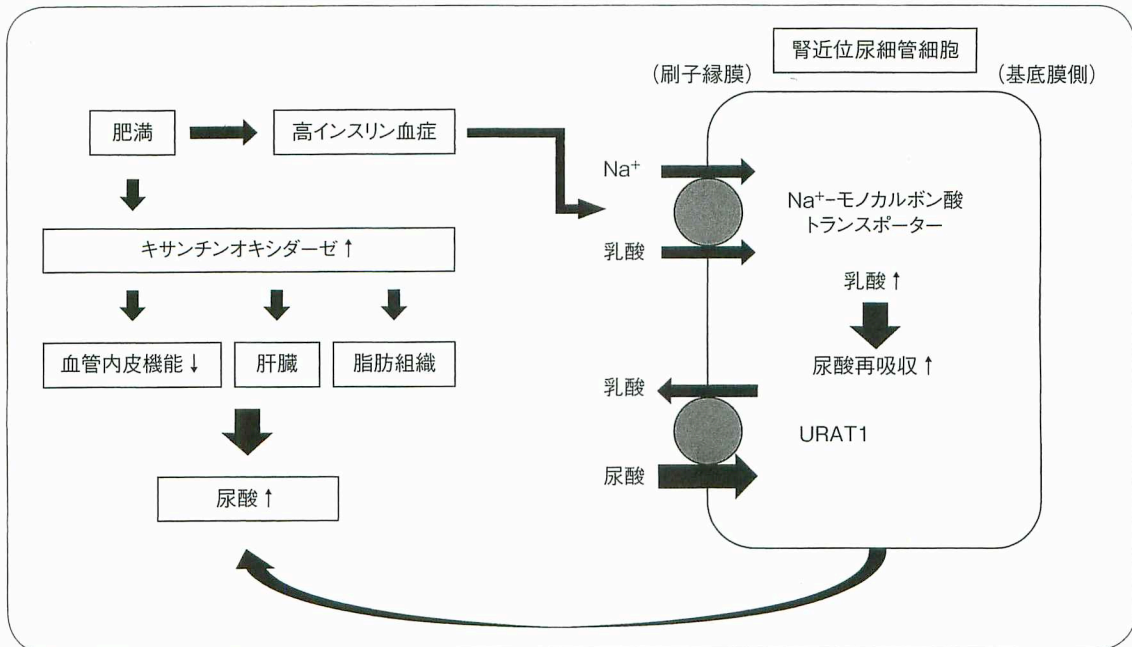
2005年までに世界および日本国内でメタボリックシンドロームの診断基準が提唱され、多くの議論がなされてきた。わが国においてはBMI 25 kg/m²以上を肥満と定義し、BMI 25のラインにこだわらず、内臓脂肪型肥満に高血圧・高血糖・脂質異常を伴うものをメタボリックシンドロームと定義した。肥満のスクリーニングとしては腹囲測定が特定健診に取り入れられ、全国的認知度は高い。メタボリックシンドロームにおける、糖・脂質・尿酸代謝異常についてさまざまな新しい知見が得られている。

1 脂肪組織炎症とメカニズム

脂肪組織はアディポカインと総称される各種液性

因子を分泌する内分泌臓器と考えられており、肥満の脂肪組織が産生する炎症性サイトカインが慢性的な低レベルの全身性炎症を惹起する。肥満は全身の各臓器に慢性炎症を惹起するが、このメカニズムにはとくに肥満の脂肪組織に浸潤しているマクロファージが関係している¹⁾。T細胞が脂肪組織炎症における調節の鍵を握ることも示されており、マウスを用いた動物実験では、マウスに高脂肪食を与えると、脂肪組織においてCD8陽性T細胞が増加し、CD4陽性T細胞や制御性T細胞(Treg)が減少する。また、CD8陽性T細胞を枯渇させると、脂肪組織へのマクロファージの浸潤や炎症性サイトカインの放出が減少し、インスリン抵抗性が改善する。さらに、CD8欠損マウスにCD8陽性T細胞を移植するとインスリン抵抗性が増大する。動物実験ではあるが、T細胞機能の調節によって脂肪組織炎症の改善のみならず肥満によるインスリン抵抗性を改善する可能性が示されている²⁾。

このように、過剰な内臓脂肪蓄積により炎症が惹



図① 肥満症における尿酸代謝異常

起され、結果としてインスリン抵抗性が増大する。インスリン抵抗性を基盤とし、糖・脂質・尿酸代謝異常や高血圧症などの動脈硬化性疾患のリスク因子が集積し、メタボリックシンドロームが形成される。

2.1 インスリン抵抗性と各種疾患

インスリンは肝臓において糖新生を抑制する。末梢組織においてはブドウ糖利用を促進する。インスリン抵抗性はこれらのインスリン作用不足を惹起し、糖代謝異常を招く。

メタボリックシンドロームと脂質代謝に関してはインスリン抵抗性がリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性の低下を招き、高中性脂肪血症の原因となる。また、肝由来の超低比重リポ蛋白 (VLDL) は LPL の作用により中間比重リポ蛋白 (IDL) や低比重リポ蛋白 (LDL) に代謝されるが、高インスリン血症により LPL 活性が低下する結果、中性脂肪の上昇を招く。

また、インスリン抵抗性の増大は、慢性的な高インスリン血症をきたし、腎近位尿細管におけるナトリウム (Na) 再吸収を促進することが知られている。Na⁺-モノカルボン酸トランスポーター (SMCT1

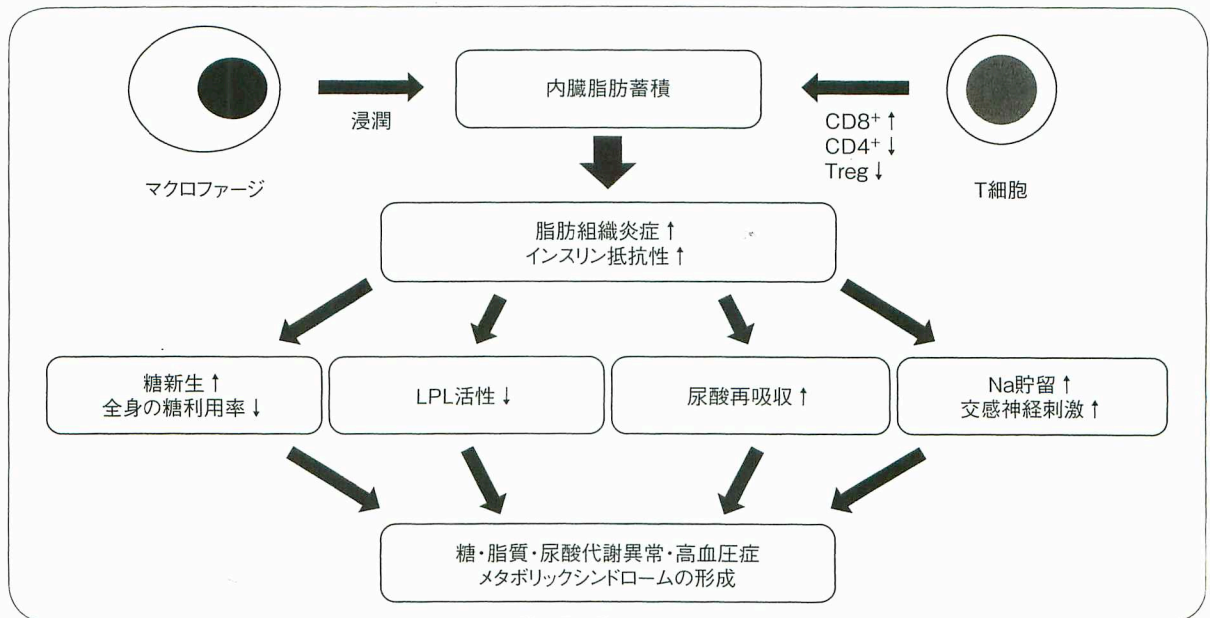
および SMCT2) が尿細管細胞へ Na とともに乳酸を取り込み、この乳酸による有機酸勾配が尿酸/有機酸交換トランスポーター (URAT1) を介して尿酸の再吸収を促進する。そのため、尿中への尿酸排泄量が低下し、高尿酸血症が招来される。

一方、肥満病態では脂肪組織や血管のキサンチンオキシダーゼ (XO) 活性が上昇し、尿酸産生の増加と酸化ストレスの増大を引き起こす。筆者らのグループでは高脂肪食負荷 db/db マウスを用いて XO 阻害薬の血管内皮機能改善効果を検討した結果、尿酸値に関係なく XO 阻害薬投与で肥満マウスの血管内皮機能が改善した(図①)。血管組織中および血中の XO 活性の解析など、血管内皮機能が改善した機序の検討を進めている。

高インスリン血症による Na 貯留は血圧の上昇を引き起こす。また、高インスリン血症は中枢神経を介して交感神経を刺激し血圧上昇をまねく。

3.1 肥満と生命予後

メタボリックシンドロームは各種動脈硬化性疾患のリスク因子が集積した病態であり、動脈硬化性疾



図② 脂肪組織炎症とメタボリックシンドロームの病態形成

患が増加する。死亡リスクとBMIの関連を解析した米国の研究では、喫煙者や併存疾患を含んだ全対象者で、BMIと死亡リスクはU字曲線を描き、死亡リスクはBMI 40以上の肥満者とBMI 18.5未満の低体重者のカテゴリーで最も高かった。BMI 25~29.9の過体重者の死亡リスク増加は男性では関連がなく、女性では弱い関連を示した³⁾。

一方、2型糖尿病患者を対象としたBMIと予後を解析した英国における研究では、2型糖尿病患者の肥満パラドックスが報告されている。2型糖尿病患者においてBMI 18.5~24.9の標準体重者にくらべ、BMI 25以上の過体重者および肥満者において心血管イベントリスクが上昇した。しかし、BMI 25~29.9の過体重者は死亡リスクの低下と有意に関連しており、BMI 30以上の肥満者とBMI 18.5~24.9の標準体重者の死亡リスクは同等であった。そして、BMI 18.5未満の低体重者の死亡リスクが最も不良であった⁴⁾。最近のトピックスとして肥満の質が重要であるといわれている。脂肪組織炎症の有無や運動耐容能、骨格筋量といったBMIのみでなく肥満の質の評価がより重要になる。肥満の質の評価を簡便かつ科学的にいかにおこなうか、今後の臨床研究の進展が期待される。

まとめ

メタボリックシンドロームの形成において脂肪組織での炎症が重要である。結果としてインスリン抵抗性を生じ、各種代謝異常が集積する(図②)。しかし、同じBMIの肥満者においても、脂肪炎症を生じる場合とそうでない場合が存在する。この違いがなぜ生じるかを解析し、科学的に介入することが重要になる。

文献

- 1) Xu H *et al*: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* **112**: 1821-1830, 2003
- 2) Nishimura S *et al*: Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med* **8**: 55-60, 2009
- 3) Adams KF *et al*: Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* **355**: 763-778, 2006
- 4) Costanzo P *et al*: The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Ann Intern Med* **162**: 610-618, 2015