

## シンポジウム1

# 肥満とメタボリックシンドローム：脂肪細胞の機能制御

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻

河田 照雄

近年過栄養の環境が生じやすい経済的先進国においては、肥満は多くの生活習慣病の基盤と考えられ、その対策は予防医学上重要な課題とされている。従来、肥満に関しては必ずしも科学的な分析が行われておらず、また肥満がなぜ糖尿病などの生活習慣病の発症基盤となるかについても科学的な解明が充分ではなかった。しかしながら、分子生物学的な研究手法の発展に伴い、脂肪組織を構成する脂肪細胞の分化制御機構、さらには生活習慣病やメタボリックシンドロームの発症と深く関わる因子類の生成・分泌など病理学的な側面からの興味深い新しい知見が多数集積してきた。本講演では、脂肪細胞の生理及び病理学的な側面ならびに細胞分化の分子機構とメタボリックシンドロームなどの病態発症との関連について紹介する。

### 1) 脂肪細胞の細胞学的特性と病態発症との関連

動物は本来生存のためにエネルギーを脂肪として体内に保持しやすく、かつ放出しにくいという生理的特徴がある。このような特性は、脂肪組織の形成能力の発達という形でヒトの肥満発症と深く関わっている。さらに近年、インスリン抵抗性をもたらす TNF- $\alpha$  や血栓形成に関わる PAI-1 などのタンパク性因子(アディポサイトカイン)を脂肪細胞自身が生成・分泌し、肥満状態での各種の生活習慣病の発症に深く関わっていることが明らかとなってきた。一方、興味深いことに正常な脂肪細胞からはアディポネクチンやビスファチンのような病態を防ぐ因子も分泌される。

### 2) 脂肪細胞の形成過程とその制御因子

脂肪細胞の形成過程は、大まかに次の5つの過程に分けて考えることができる。(1) 幹細胞が脂肪細胞としての素地を獲得した脂肪芽細胞に決定される過程、(2) 脂肪芽細胞が増殖する過程、(3) 細胞の増殖停止過程、(4) 前駆脂肪細胞が未成熟な脂肪細胞へ終末分化する過程、そして(5) 未成熟な脂肪細胞に脂肪が蓄積する成熟過程、である。各過程において脂肪細胞を特徴づける遺伝子が整然と発現してくる。

### 3) 脂肪細胞分化制御遺伝子とその調節機構

最近、脂肪細胞の分化遺伝子の発現調節機構についての解析が急速に進展してきた。その結果、長鎖脂肪酸やその代謝物などをリガンドとする受容体型転写因子である PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor、ペルオキシソーム増殖剤応答性レセプター) が、他の転写因子類と相互作用しネットワークを形成しながらマスターレギュレーターとして機能していることが明らかとなってきた。興味深いことに脂肪酸自身が遺伝子発現の

転写調節を担うのである。

脂肪組織が過形成された状態が肥満である。脂肪細胞の基本的な分化の制御機構は上述のように次第に明らかとなってきた。さらに脂肪組織の発達部位の違いが病態発症と深く関連し、腸管膜脂肪など門脈系に存在する内臓脂肪組織の発達は、糖尿病や動脈硬化性疾患を来しやすいことが判明してきている。従って、今後の肥満研究の大きな課題のひとつとしてこのような病態に結びつく部位特異的な分化の制御機構、さらにはそのような履歴をもつ細胞の代謝特性や病態発症との関連などに関して脂肪酸をシグナル（リガンド）とする転写調節機構の解明が期待される。また、脂肪細胞機能の改善を介して疾病予防の可能性を有するリガンド候補化合物が、植物由来微量成分などから見いだされてきており、それらの実用化が期待されている。