

メタボリックシンドロームと脂肪細胞

坂本 亘 (藤女子大学 QOL (福祉) 研究所)

藤井 義博 (藤女子大学人間生活学部食物栄養学科)

メタボリックシンドロームにおいて、もっとも重要な病態は肥満である。肥満は生体が余剰なエネルギーを蓄積していく過程において、脂肪細胞が肥大化し、脂肪細胞数が増加した脂肪組織の過剰状態である。脂肪細胞は脂肪を貯蔵するだけでなく、種々なるアディポカインを産生、分泌し、重要な生理機能を発揮している。しかしながら、肥満に伴うこれら生理機能の破綻は糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症など生活習慣病の主要な原因となる。この総説では栄養素摂取をめぐって、メタボリックシンドロームと脂肪細胞の関係について論ずる。

キーワード：メタボリックシンドローム、脂肪細胞、栄養

1. はじめに

メタボリックシンドロームにおいて、もっとも重要な病態は肥満である。肥満は脂肪組織の過剰状態であるが、個々の脂肪細胞の肥大化と脂肪細胞数の増加に起因している。そしてその元凶は毎日の食生活を背景とする余剰なエネルギーの蓄積である。一方、脂肪細胞は脂肪を貯蔵するだけでなく、種々なるアディポカインを産生、分泌し、重要な生理機能を発揮している。しかしながら、肥満に伴うこれら生理機能の破綻は糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症など生活習慣病の主要な原因となる。この総説では栄養素摂取をめぐって、メタボリックシンドロームと脂肪細胞の関係について論ずる。

2. 栄養素摂取と肥満

近年、わが国の食生活は欧米化とともに大きく様変わりした。図1に示すように現在では糖質は300gを割り、戦前の30%減となり、脂肪は動植物性あわせて58gで約4倍、タンパク質は42gで約14倍に急増した。

その結果、総摂取エネルギー量に占める脂肪エネルギーの比率は1950年度では10%未満であったが、現在では25%と適正比率(20-25%)を超えている。また、

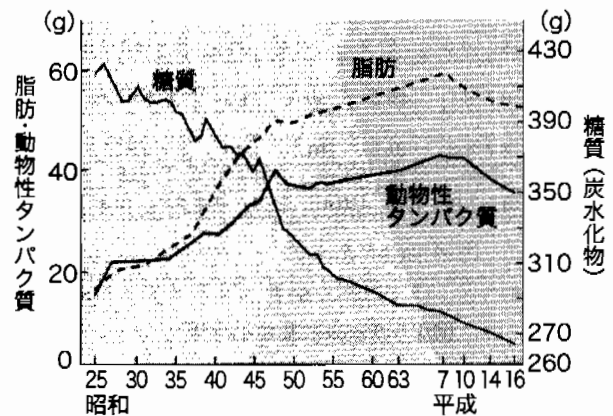


図1 戦後の日本人の栄養摂取量の年次推移

脂質の食品群別摂取構成は穀類、豆類、魚介類からの摂取が減少し、逆に油脂類、動物性食品からの摂取が増加している(図2)。

肥満の原因は主に過食、運動不足であることはよく知られているが、食事においては脂質摂取が特に問題である。このような食生活を背景にして、脂肪摂取量の増加は子どもを含めて肥満の頻度を顕著に増加させている。事実、男性では、30~60歳の約3割に肥満が見られ、全年齢層においても肥満が増えている。一方、女性では一部の年齢層を除いて60歳以上で約3割に肥満が見られる。図3は肥満者(BMI \geq 25)の割合の年次推移(平成16年厚生労働省[国民健康・栄養調査])

を示したものであるが、肥満の頻度は女性の一部年齢層を除いて年々増加し、肥満の健康に与える影響が深刻になっている。

肥満度の指数としては BMI (body mass index) 以外に、メタボリックシンドロームの診断基準であるウエスト周囲径があるが、肥満者の人口に占める割合と心疾患死亡率の関係はほぼ正に相関することが認められている。中山らは図 4 に示すように、BMI レベルの高いほど心筋梗塞による死亡率が高いことを報告している²⁾。従って、肥満は心筋梗塞、脳梗塞など動脈硬化性疾患のリスクファクターである。それゆえに、従来の米食を中心とした野菜、大豆、魚を食べる伝統的な食生活を見直さなければならない。

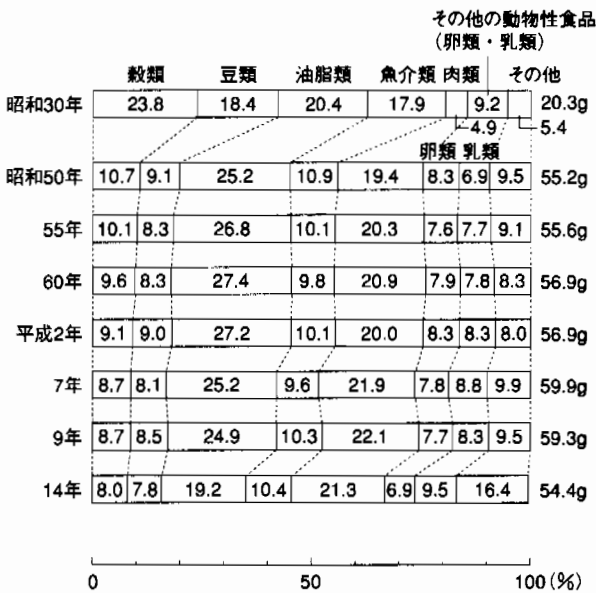


図 2 脂質摂取量の年次推移

3. 脂肪細胞

肥満は生体が余剰なエネルギーを蓄積していく過程において、脂肪細胞数の増加と肥大化と定義される。一般に、脂肪細胞数は脂肪前駆細胞の増殖や分化による新規な脂肪細胞の出現と、アポトーシスなどの細胞死によって生体から排除される脂肪細胞死とのバランスにより決定される。図 5 に示すように、脂肪細胞の増殖と肥大化は脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである PPAR γ の活性化を介するクロストークにより制御されていると考えられている³⁾。

我々は高グルコース、インスリン、isobutylmethylxanthine, dexamethasone を含有する 10% fetal calf serum-Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) を用いて、マウス線維芽細胞 3T3-L1 細胞 (脂肪前駆細胞) の脂肪細胞への分化・増殖について研究している。脂肪細胞は図 6 で見られるように、培養日数の経過とともに肥大化し、細胞内に大量の脂肪滴を蓄積した。すなわち、脂肪前駆細胞は約 34

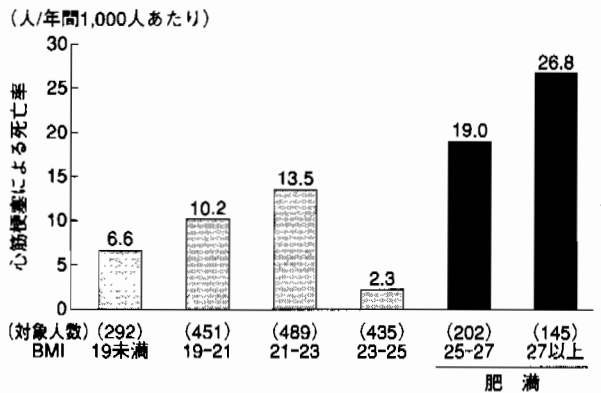


図 4 BMI 別の心筋梗塞による死亡率²⁾

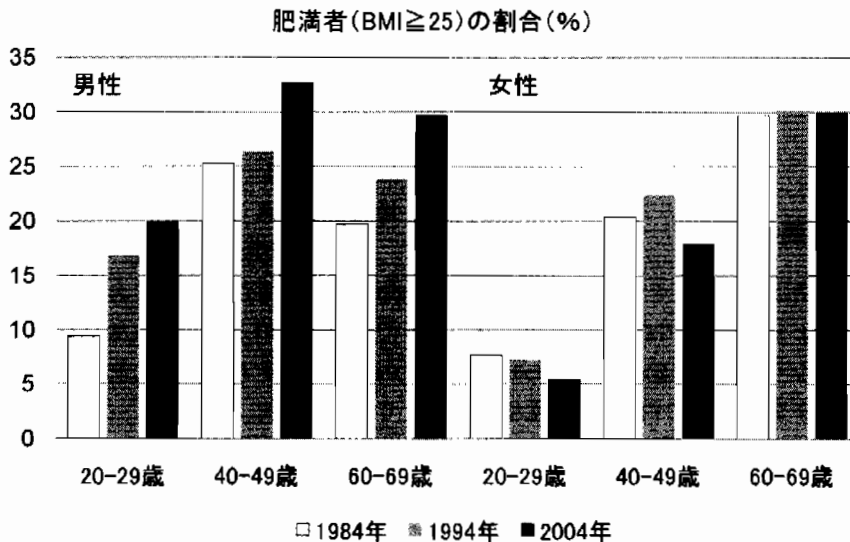


図 3 肥満者 (BMI \geq 25) の割合の年次推移 (平成 16 年厚生労働省 [国民健康・栄養調査])

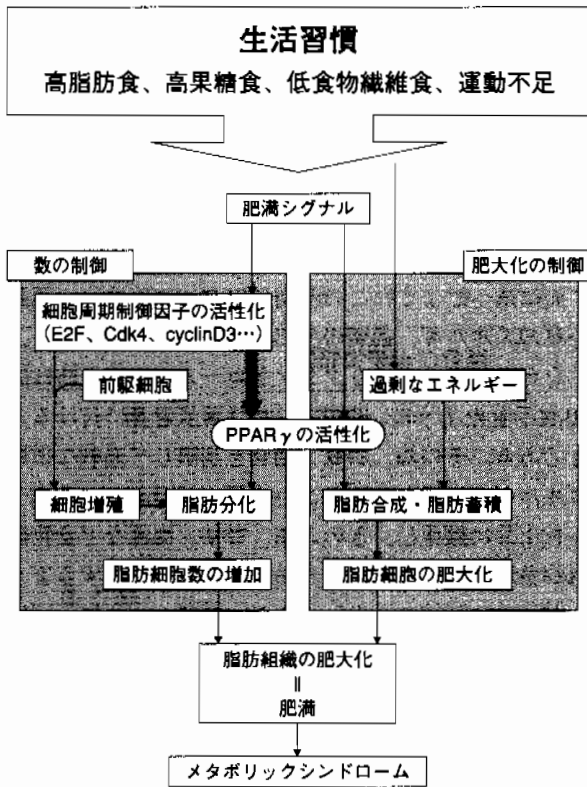


図5 脂肪細胞の肥大と増殖のクロストーク (文献3より改変)



脂肪前駆細胞 (3T3-L1 cells; 2×10^6 cells) を 10 cm プレートに播種し、10% fetal calf serum を含有する DMEM 培養液で 3 日間培養。その後、コンフルエントになった脂肪前駆細胞は分化誘導培養液 (10% FCS, 0.5mM 3-isobutyl-1-methylxanthine, 0.5 μ M Dexamethasone, 10 μ g/ml Insulin, high glucose (450 mg/dl) を含有する DMEM) で 12 日間培養。A) 脂肪前駆細胞、B) 培養 3 日目、C) 培養 9 日目、D) 培養 12 日目。A) - C) 位相差顕微鏡像^{12,13)}。D) Oil red O 染色後の位相差顕微鏡像。Bar: 200 μ m。

図6 マウス線維芽細胞 3T3-L1 細胞の脂肪細胞への分化・増殖

μ m の大きさであったが、エネルギーの過剰摂取により脂肪細胞は細胞内に脂肪滴を蓄積させ、243 μ m の大きさにまで肥大化させることがわかった。

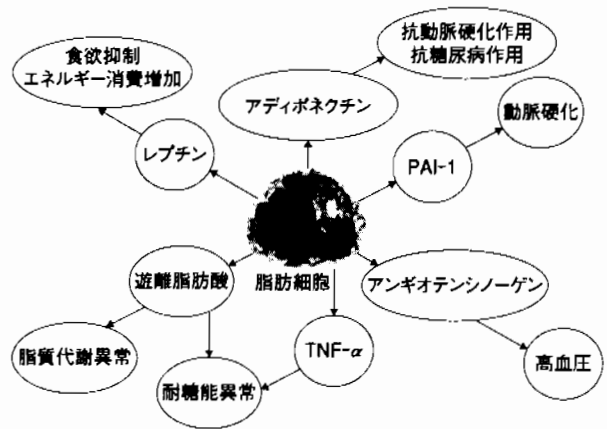


図7 アディポカインの種類とその作用

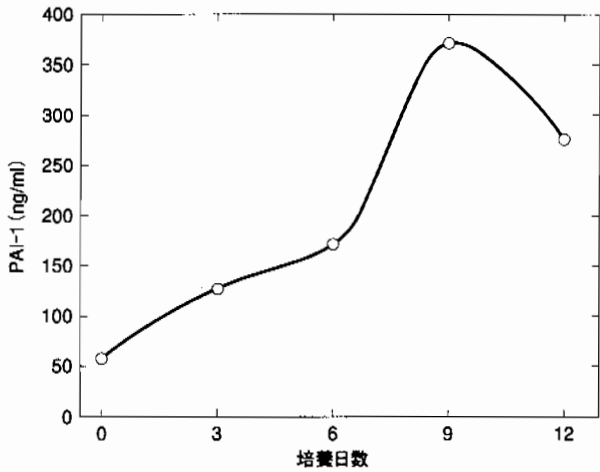
事実、ヒトの脂肪細胞において、非肥満状態の大きさは直径約 70-90 μ m であるのに対して、肥満に伴い脂肪滴が蓄積した脂肪細胞の大きさは 140 μ m (1.3-1.5 倍程度) まで肥大化することが報告されている⁴⁾。一方、脂肪細胞は単にエネルギーを貯蔵するだけでなく、インスリン感受性や糖・脂質代謝、血圧の調節に関与するさまざまな生理活性物質 (アディポカイン) を活発に産生・分泌している (図7)。従って、脂肪組織の形質転換による脂肪細胞から分泌されるアディポカインの変化は循環器系疾患の病態に大きく影響する⁵⁾。換言すれば脂肪細胞の異常は糖・脂質代謝異常、高血圧などを発症させ、メタボリックシンドローム発症の元凶となる。

事実、血栓や動脈硬化性疾患の発症に関連するアディポカインの一つ、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1; プラスミノゲン活性化阻害因子) は脂肪細胞の肥大化とともに著しく増加することがわかった (図8)。一方、肥満者の脂肪組織で増加しているマクロファージもモノカイン、ミエロペルオキシダーゼを分泌し、脂肪細胞とともに動脈硬化症の発症、進展に重要な役割を果たしている⁶⁻⁸⁾。興味あることに、最近、酸化的ストレスがアディポカインの発現、産生に関与し、ポリフェノールなどの抗酸化物質がこれに拮抗することが明らかにされている⁹⁻¹¹⁾。

4. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは過食・高脂肪食・運動不足のエネルギー過剰の生活習慣により誘導される。その結果、内臓脂肪型肥満 (ウエスト (腹囲) 周囲径: 男性 85 cm 以上; 女性 90 cm 以上) を共通要因として、高血糖、脂質異常、高血圧を呈する病態である。メタボリックシンドロームの個々の構成要素は動脈硬化の危険因子として確立しており、それぞれ重複した

場合は虚血性心疾患、脳血管疾患などの発症リスクが高くなる症候群である。事実、Nakamura et al は三つ以上のリスク集積群は一つもリスクのない群に比して、心筋梗塞による死亡危険度は約 8 倍、脳卒中の死亡危険度は約 5 倍であったと報告している¹⁴⁾。従って、肥満の改善はこれら循環器疾患のリスクを減らすことになる。厚生労働省は 2006 年 5 月、2005 年度の国民栄養調査結果として 40-74 歳の男性 2 人に 1 人がメタボリックシンドローム有病者 (920 万人) あるいは予備群



細胞培養条件は図 6 に記述。培養液中の PAI-1 は mouse PAI-1 ELISA Kit (Molecular Innovations, Inc., MI, USA) を用いて測定。

図 8 脂肪前駆細胞の脂肪細胞への分化・増殖・肥大化にともなう PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1; プラスミノゲン活性化阻害因子) の産生・分泌

(980 万人) であると発表した。図 9 は各年齢別によるメタボリックシンドロームの状況を示したものである。

なお、メタボリックシンドローム有病者は内臓脂肪型肥満を必須項目に、高血圧、高血糖、脂質異常の 3 項目中、2 項目以上該当する者で、予備群は内臓脂肪型肥満に加えて 1 項目該当する者である (表 1)。

先に述べたようにこの疾病は過食・高脂肪食・運動不足のエネルギー過剰の生活習慣により誘導される。すなわち、メタボリックシンドロームの発症予防は図 10 に示したように、健康的な生活習慣を身に付けることである。その為、脂質・糖質を制限して過剰な摂取エネルギーを減らし、タンパク質、ビタミン、ミネラルを十分に確保し、きのこ類、野菜、海藻など食物繊維が多い食べ物や抗酸化食品を積極的に摂取するよう心がけなければならない。また、消費エネルギーの増加、筋力の増強、基礎代謝の亢進、血糖や中性脂肪の低下に関与するインシュリンの機能亢進などにつな

表 1 メタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪蓄積		
ウエスト周囲径	男性	85 cm 以上
	女性	90 cm 以上
上記に加えて以下のうち 2 項目以上 (男女共通)		
脂質	高 TG 血症	150 mg/dl 以上
	低 HDL-C 血症	40 mg/dl 以上
血圧	収縮期血圧	130 mgHg 以上
	拡張期血圧	85 mgHg 以上
血糖	空腹時血糖	110 mg/dl 以上

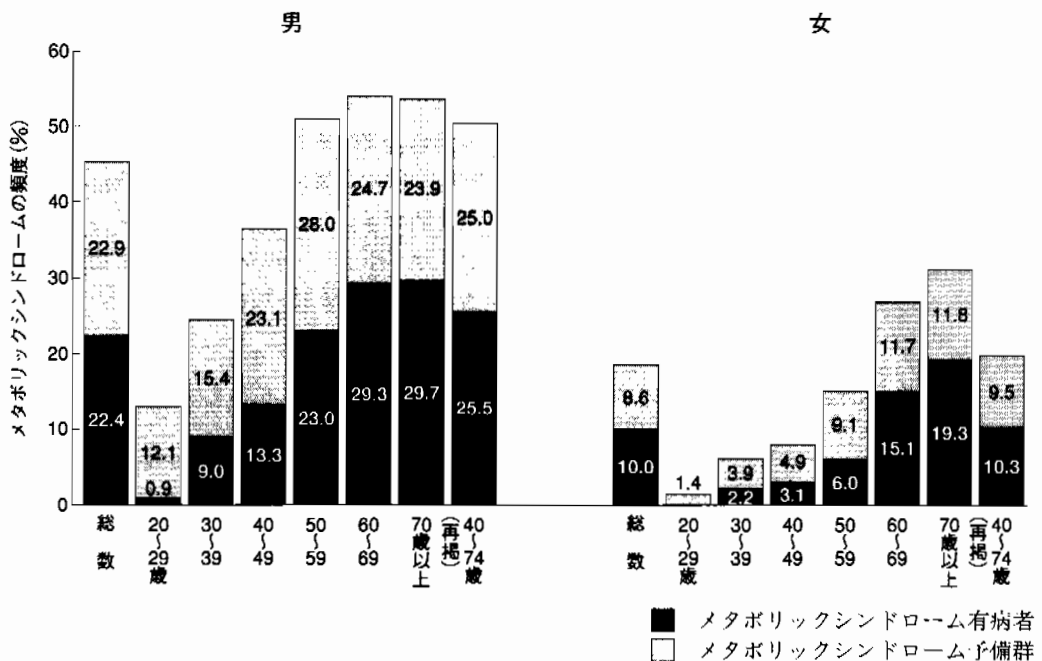


図 9 メタボリックシンドロームの状況

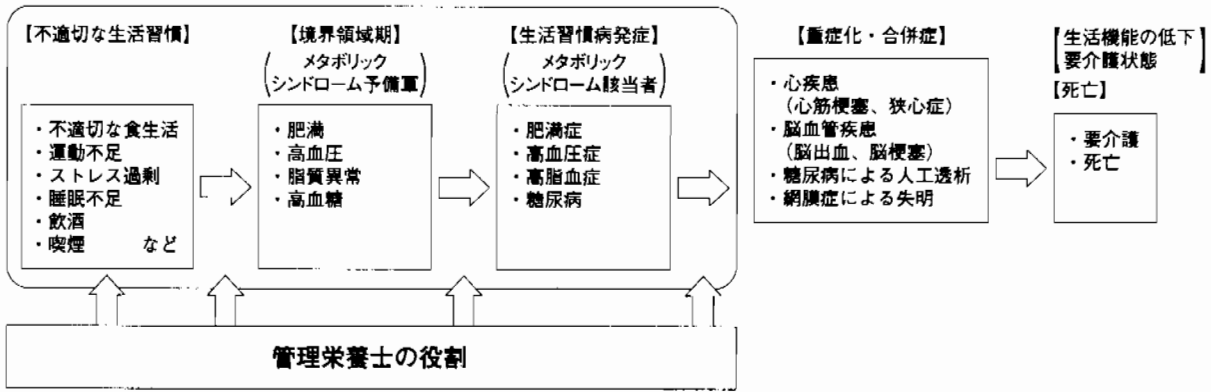


図 10 メタボリックシンドローム発症・進展の予防における管理栄養士の役割 (文献 15 より改変)

る適度な運動も欠かすことは出来ない。

5. まとめ

肥満は糖尿病・高血圧・高脂血症など生活習慣病を代表とするさまざまな病気を招き、「万病のもと」である。それゆえにメタボリックシンドロームの発症・進展をコントロールする為には、毎日のバランスある食生活を通して脂肪細胞の分化・増殖を如何にコントロールするかが大きな課題となる。管理栄養士は医師、保健師などと連携して正しい生活習慣（食習慣や運動習慣など）あるいは健康維持・増進につながる保健指導を積極的に行わなければならない。

参考文献

- 1) 平成 17 年厚生労働省 [国民健康・栄養調査]
- 2) 中山敬三ら：一般住民における肥満に伴う合併症と生命予後：久山町研究，日本老年医学会雑誌，34，935-940，1997.
- 3) 中村武寛，坂上浩：脂肪細胞の数を調節する因子，医学のあゆみ，220，1033-1040，2007.
- 4) 横田行史：肥満とインスリン抵抗性．小児内科，38，1605-1609，2006.
- 5) P. Trayhurn et al.: Adipokines: inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. Br. J. Nutr., 92, 347-355, 2004.
- 6) M. Papaspyridonos et al. Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 26,

1837-44, 2006.

- 7) S. J. Klebanoff: Myeloperoxidase: friend and foe. J. Leukoc Biol. 77, 598 625, 2005.
- 8) W. Sakamoto, Y. Fujii et al.: A novel assay system for myeloperoxidase activity in whole saliva. Clinical Biochem., 41, 584-590, 2008.
- 9) M. Kamigaki et al.: Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochim. Biophys. Res. Commun., 339, 624-632, 2006.
- 10) A. F. Soares et al.: Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. Free Radic Biol Med., 38, 882-889, 2005.
- 11) 坂本 亘：酸化ストレスと骨粗鬆症，ILSI，89，26-36，2007.
- 12) W. Sakamoto et al.: Homocysteine attenuates the expression of osteocalcin but enhances osteopontin in MC3T3-E1 preosteoblastic cells. Biochim. Biophys. Acta, 1740, 12-16, 2005.
- 13) W. Sakamoto et al.: Secretion of macrophage migration factor differs from interleukin-6 in hydrogen peroxide- and LPS- stimulation human fibroblasts. Int. Immunopharmacol., 2, 1123-1131, 2002.
- 14) Y. Nakamura et al.: Combined cardiovascular risk factors and outcome-Nippon data 80, 1980-1994. Circ J., 70, 960-964, 2006.
- 15) 門脇孝：メタボリックシンドローム健診の目的と概要，臨床検査，51，1159-1166，2007.

Metabolic syndrome and Adipocyte

Wataru SAKAMOTO

(Faculty of Human Life Sciences, Institute of QOL, Fuji Women's University)

Yoshihiro FUJII

(Faculty of Human Life Sciences, Department of Food Science and Human Nutrition, Fuji Women's University)

The origin of metabolic syndrome is the disordered life style, overeating and lack of exercise, and the accumulation of visceral fat. Namely, obesity is a principal causative factor in the development of metabolic syndrome, a condition that greatly increases the risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease and stroke. Adipocytes are not merely storage sites of (fat) triglyceride produced from excessive energy but also secrete various physiologically active substances (adipocytokine) such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), resistin, interleukin-6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), adiponectin, and leptin. Dysregulation of adipocytokine secretion in subjects with visceral accumulation such as hypersecretion of PAI-1, TNF- α and hyposecretion of adiponectin may be an important molecular basis of metabolic syndrome. This paper is reviewed on the relationship between metabolic syndrome and adipocytes in nutrients.