

II アディポサイエンス・トランスレーショナル

① 慢性炎症のフロンティア

菅波 孝祥 *Takayoshi Suganami* (名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野教授)田中 都 *Miyako Tanaka* (名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野)小川 佳宏 *Yoshihiro Ogawa* (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野教授/
日本医療研究開発機構AMED-CREST)

● key words アディポサイトカイン／遊離脂肪酸／マクロファージ／脂肪細胞／肥満

はじめに

近年、種々の慢性疾患に共通の基盤病態として「慢性炎症」が注目されている。従来、動脈硬化や自己免疫性疾患などにおいて慢性炎症の分子メカニズムや病態生理的意義が精力的に研究されてきたが、最近では、肥満や癌、神経変性疾患なども慢性炎症性疾患の一面を有することが明らかになってきた。したがって、慢性炎症の分子機構の解明は、数多くの慢性疾患の治療法や予防法の開発に応用できる可能性がある。しかしながら、慢性炎症の実態はまだまだ不明の点が多い。たとえば、「急性炎症」と異なり、多くの「慢性炎症」では、発赤、発熱、腫脹、疼痛などの明確な徴候を呈さない。一方、炎症性サイトカインやケモカイン、種々の炎症細胞など両者に共通のメカニズムといえる。慢性炎症の特徴として、「組織リモデリング」が挙げられる。すべての臓器は、その臓器を特徴づける「実質細胞」とそれ以外の「間質細胞」から構成される。間質細胞には、血管構成細胞、免疫担当細胞、組織幹細胞、線維芽細胞など多彩な細胞が含まれ、臓器や病態に特徴的なプロフィールを有している。実質細胞と間質細胞が相互作用することにより、臓器の恒常性が維持されているが、慢性的にストレスが加わると、このバランスが破綻し、構成細胞の数や種類が大きく変化する。多くの場合、実質細胞の減少と線維

芽細胞の増加が認められ、間質線維化をきたして、臓器機能不全に至る。このような慢性炎症による組織リモデリングは、肥満の脂肪組織においても生じている¹⁾²⁾。本稿では、肥満の脂肪組織に注目して、慢性炎症がどのようにして生じ、全身に拡大・波及するかに関して、最近の知見を概説する。

I. 脂肪組織炎症と脂肪組織機能

従来、メタボリックシンドロームは、内臓脂肪の蓄積を中心として糖脂質代謝や血圧の異常が集積する、文字通り「代謝症候群」と捉えられてきたが、最近では、その病態に「慢性炎症」が深く関与することが注目されている³⁾。肥満の脂肪組織にマクロファージの浸潤が増加することを報告した2003年の論文が端緒となり⁴⁾、マクロファージの役割、種々の免疫担当細胞の関与、組織リモデリングの意義などが次々に報告され¹⁾、現在ではヒトにおける知見も集積している。脂肪組織は、メタボリックシンドロームの病態において上流に位置しており、アディポサイトカインを産生・分泌する内分泌機能と余剰のエネルギーを中性脂肪として貯蔵する代謝機能を有する(図1)⁵⁾。肥満により誘導される脂肪組織の慢性炎症が、脂肪組織の内分泌機能、代謝機能を障害することによりメタボリックシンド