

Ⅲ アディポサイエンス・クリニカル

② 異所性脂肪のフロンティア

島袋 充生 *Michio Shimabukuro* (徳島大学大学院・医歯薬学研究部・心臓血管病態医学分野特任教授)

益崎 裕章 *Hiroaki Masuzaki* [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) 教授]

佐田 政隆 *Masataka Sata* (徳島大学大学院・医歯薬学研究部・循環器内科学分野教授)

● **key words** 異所性脂肪／心臓脂肪／内臓肥満症／糖尿病／インスリン抵抗性

はじめに

肥満症は、インスリン抵抗性、インスリン分泌障害をきたすことで脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症のリスクが重積する¹⁾。インスリン抵抗性、インスリン分泌障害あるいは心臓血管病のメカニズムとして、脂肪細胞以外の臓器における異所性脂肪 (ectopic fat) が注目されている²⁾ (図1)。本稿では、異所性脂肪・心臓脂肪の、生活習慣病や心臓血管病の病態における役割について、臨床的な視点からまとめた。

I. 内臓脂肪型肥満と異所性脂肪

肥満症で、耐糖能異常や心臓血管病が増える機序は、2つに分けることができる。第一、脂肪組織における①アディポサイトカイン (アディポカイン) 調節異常、②脂肪細胞機能異常が初めにあって、各臓器に耐糖能異常 (境界型、2型糖尿病) を惹起し、その結果心臓血管病が起こるという考え。第二、インスリン感受性臓器 (肝臓、骨格筋、心臓血管系、視床下部など) の糖脂質、エネルギーの出納バランスが崩れて起こる異所性脂肪蓄積が、耐糖能異常と並行して心臓血管病を起こすという考え、である²⁾³⁾。脂肪組織と各臓器は、相互に連携しており両者を分けて考える

ことはしばしば難しいが、脂肪組織から各臓器へのエネルギー基質やホルモン分子の供給と各臓器での処理をシステムとして捉えながら、耐糖能異常の起こり方、心臓血管病の起こり方、にどう関わるか考えることが鍵となる。

II. 異所性脂肪蓄積とその病態

1 異所性脂肪蓄積と膵β細胞

インスリンの最大の分泌刺激因子はグルコースだが、遊離脂肪酸はアミノ酸 (グルタミン、ロイシン) や神経液性因子 (インクレチン、自律神経刺激) と同様に、膵β細胞における血糖センシングとインスリン分泌能 (glucose-stimulated insulin secretion : GSIS) に影響する⁴⁾。過剰な遊離脂肪酸は、膵β細胞で血糖センシングとインスリン分泌能を障害する¹⁾。遊離脂肪酸や他の液性因子とインスリン分泌が機能的に密に関連し合うことが糖脂質代謝の恒常性維持に重要である (adipoinsular-axis)。この恒常性が破綻する原因として脂質を強調する時、脂肪毒性 lipotoxicity、糖脂質代謝両者の関連を強調する時、糖-脂肪毒性 gluco-lipotoxicity という⁴⁾。脂肪毒性は機能的障害と構造的障害に分けられる。遊離脂肪酸の慢性作用による血糖センシングとインスリン分泌の異常は機能的障害であり、過剰で持続的な脂肪蓄積がもたらす膵β細胞容量の減少 (lipoapoptosis) は構造的障害である⁵⁾。