

特集にあたって

自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授

石橋 俊

脂肪組織などに生理的に存在する中性脂肪も過剰に蓄積すると、肥満となって2型糖尿病をはじめとする多くの疾患を併発する。脂肪組織の緩衝許容量を超えた中性脂肪は脂肪酸として溢れ、他臓器で再度中性脂肪に再合成され臓器障害を呈するためと理解される。このような機序による細胞障害を、Roger Ungerらは脂肪毒性とよんだ。生理的には微量にしか存在しない脂質の蓄積病であるリピドーシスの現代版といえなくもない。

一方、肥満あるいはエネルギー過剰はいかにして諸臓器の脂肪蓄積を招き、蓄積した中性脂肪はいかにして細胞障害・臓器障害を招くのかという命題に対する答えが近年かなり明瞭になってきた。そこで本企画では、第一部として、中性脂肪の合成・輸送・分解の分子機構、さらに臓器障害との関係を概説していただいた。第二部として、中性脂肪の蓄積過剰が障害をもたらす臓器を個別に取り上げ、それらの診断・治療の最新の情報を解説していただいた。

脂肪酸は食事性に外界から摂取されるが、生体内でも新規に合成される。これは新規脂肪酸合成 (*de novo* lipogenesis; DNL) とよばれる。アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) と脂肪酸合成酵素 (FAS) に合成されたパルミチン酸は、脂肪酸伸長酵素 (Elovl6) によって炭素数を増やし、脂肪酸不飽和酵素 (SCD1) によって不飽和化される。Elovl6 や SCD1 の欠損マウスではインスリン感受性の改善が観察され、これらの酵素の阻害薬が、肥満・2型糖尿病の治療薬として有望である可能性がある (松坂 ※カッコ内の

名前は本特集執筆者)。

血中では主にアルブミンに結合して輸送される遊離脂肪酸は、細胞内では脂肪酸輸送蛋白に結合して輸送される。9種類のアイソフォームの存在が知られており、特に脂肪酸の豊富な脂肪細胞では脂肪酸結合蛋白4 (FABP4)、別名 aP2 が豊富に発現している。FABP4 が分泌蛋白であり、その血中濃度はインスリン抵抗性、左室拡張能障害、PCSK9、本態性高血圧などとの有意な相関が存在する (古橋)。

リポ蛋白に含まれる TG はリポ蛋白リパーゼ (LpL) や肝性トリグリセリドリパーゼによる水解を受け、脂肪酸が遊離する。マクロファージが分泌する LpL は動脈硬化の形成に促進的に働く。心筋の細胞膜に LpL を過剰に発現させると、ミトコンドリアの形態異常をともなって、心不全を呈する (野牛)。

細胞内の TG は主に脂肪滴に存在し、脂肪細胞 TG リパーゼ (ATGL) とホルモン感受性リパーゼ (HSL) との作用を受けて脂肪酸が生成される。この過程にはベリリピン (PLIN1)、CGI-58、FSP-27 (別名 Cidec) もかかわる。ヒトの HSL 欠損症は糖尿病、脂肪肝などの、HSL 欠損マウスには認められない症状も呈する。一方 CGI-58 の欠損症は魚鱗癬、脂肪肝、筋力低下をともなう Chanarin-Dorfman Syndrome (CDS)、別名、中性脂質蓄積症 (neutral lipid storage disease; NLS) の原因となり、ATGL の欠損は筋炎をともなう中性脂質蓄積症 (NLSM) の原因となり、心筋症を呈する (岡崎)。