

# I. 中性脂肪代謝の分子機構と臓器障害

## 3. 細胞内中性脂肪分解と臓器障害

東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科  
助教  
岡崎 啓明

### [Summary]

動物は飽食時には白色脂肪組織に余剰なエネルギーを中性脂肪(TG)の形で蓄え、飢餓時はそれをlipolysis(加水分解)して利用する仕組みを巧みに進化させてきたが、過剰すぎる飽食の時代に対応するようにはできていない。TGは細胞内でTG水解酵素(リパーゼ)により水解されるが、リパーゼやその関連蛋白の欠損などによる細胞内TG代謝障害は、脂肪萎縮症、脂肪肝、糖尿病、心不全、筋炎、魚鱗癬などTG代謝に関連するさまざまな疾患の原因となる。本稿では主としてヒトの疾患に焦点をあて、細胞内TG水解機構の病態生理学的意義を概説する。

### Key Words :

中性脂肪 □ 油滴 □ リパーゼ □ 脂肪肝 □ 糖尿病

### はじめに

中性脂肪(triglycerides; TG)の蓄積とその水解による利用は、飢餓を克服するために動物が生み出してきた工夫であり、そのkey playerとなる組織は、まず第一に脂肪組織、なかでもTGを蓄積・利用する役割を特化させてきた白色脂肪組織(white adipose tissue; WAT)である。WATの肥大でもまかなえないようなTGの過剰摂取状態は、飢餓とは対極の、進化の過程では経験のないような異常事態といえる。エネルギー過剰でWATから溢れた栄養素(遊離脂肪酸[free fatty acids; FFAs]など)は全身の各組織に運ばれる。WAT以外の組織は基本的にはTGの蓄積・利用の仕組みに乏しく、過剰FFAは蓄積し、あるいは蓄積し損ない脂肪肝などの臓器障害をきたしてしまう(図①)。実際に、例えば本稿のテーマである細胞内TG分解(加水分解であるため正確には水解という)についていえば、これを担う酵素であるTG水解酵素(一般に長鎖脂肪酸を水解するものをTGリパーゼという)の発現や活性は、WATでは著しく高いが、それ以外の組織では基本的にかなり低く、のちに示すとおりその活性の低下やそれを上回る過剰な脂質は臓器障害の原因となる。では、TGは具体的にどのような仕組みでTGリパーゼにより水解されるのか、その不足や過剰脂質は、どのように臓器の機能と関連するのか? 主としてヒトの病気と関連する遺伝子に焦点を絞っ