

4. 脂肪酸によるマクロファージ機能制御と生活習慣病

教授

大石由美子

日本医科大学 生化学・分子生物学(代謝・栄養学)

▼ Summary

マクロファージは、古くから「貪食細胞」として知られ、病原体や死んだ細胞を貪食し感染に対する防御機能を担うと考えられてきた。ところが、最近の研究から、マクロファージは生体の恒常性の維持や、肥満・糖尿病など生活習慣病の発症につながる「慢性炎症」の制御にも重要であることが明らかとなった。また、マクロファージの細胞機能としての炎症応答は、細胞内代謝、特に細胞内の脂肪酸代謝と密接に関連していることも明らかとなりつつある。本項では、マクロファージの細胞内脂肪酸代謝によって、生活習慣病の病態形成がいかに制御されるか、概説したい。

▼ Key Words

マクロファージ, 不飽和脂肪酸, 細胞代謝, 生活習慣病, 慢性炎症

◎ はじめに

肥満・糖尿病・動脈硬化症などの生活習慣病(メタボリックシンドローム)や、発がんにも共通した基盤病態として、慢性炎症が注目されている(図1)。慢性炎症は、内的・外的ストレス(すなわち、血清脂質異常や物理的な刺激など)によって生じた軽微な炎症反応が適切に収束されることなく、くすぶった状態であり、さまざまな組織障害を引き起こす要因となる。慢性炎症の病態の形成には、多彩な機能をもつマクロファージが炎症の惹起と収束の両面で重要な役割を果たす¹⁾。

生体の恒常性をつかさどる「免疫」と「代謝」は、個体や組織のレベルで密接に連携している。例えば、個体が肥満になると、脂肪組織や肝臓、骨格筋に浸潤する炎症性マクロファージの数が増加し、インスリンシグナル

が抑制されてインスリン抵抗性を引き起こす^{2,3)}。また、肥満や糖尿病では、全身の動脈硬化が進行する。このように、「免疫」と「代謝」の連携を明らかにしようとする「免疫-代謝」研究は、最近活発に行われている。

興味深いことに、上述の、個体あるいは組織レベルで観察される「免疫」と「代謝」の連携は、炎症応答と細胞代謝間の連携として、細胞のレベルでも同様に観察される。マクロファージが炎症を引き起こす刺激を受けて炎症促進型(M1様)の形質を獲得すると、速やかにHIF-1 α やNF- κ Bなどの転写因子を活性化して解糖系が亢進し、脂質合成は抑制される。これは、炎症が生じ、酸素レベルが低下した虚血組織でも活動し、殺菌作用を示すためと考えられている。一方、組織のリモデリングや修復をつかさどる、炎症収束型(M2様)マクロファージは、エネルギー産生(ATP産生)系としてむしろ酸化的リン酸