

Molecular Biology of Adipocytes:
Studies on Molecular Mechanism of Fat
Accumulation and Vascular Diseases

脂肪細胞の分子生物学
脂肪蓄積と病態発症の分子機構

プロジェクトリーダー 松澤 佑次

大阪大学 大学院医学系研究科 教授



1. 研究の目的

糖尿病、高血圧や心筋梗塞を初めとする血管病は現代の我が国において急増しており、その対策が急務となっています。その背景には車文化の発達による運動不足や過食による体脂肪の過剰蓄積が存在すると考えられます。しかし肥満によって何故上に述べたような多彩な病態が起こるのか、病態発症に至るまでのメカニズムが分子レベルで明らかにされているとはいえません。脂肪細胞は余剰エネルギーを脂肪に変換し貯蔵するという機能を担っていますが、単に受動的に脂肪を貯め込むだけではなく、最近の研究では様々な生理活性物質を分泌して個体全体の代謝に影響を与えていることが解ってきました。

本プロジェクトは、非常にユニークな形態や性質を持ちながら、これまであまりかえりみられることのなかった細胞、「脂肪細胞」の未知の機能を明らかにし、血管病や糖尿病がおこるメカニズムを分子レベルで解明することによって、効率の良い予防策をたてていこうとするものです。



集中的プロジェクト研究のために大阪大学内に新しく建設された先導的オープンセンター

2. 研究の内容

(1) 体脂肪の蓄積部位と疾病

体脂肪というと一般に皮下脂肪を思い浮かべますが、人体には様々な部位に脂肪組織が存在し、それぞれ異なった代謝特性を有しています。私達はCTスキャンを用い人体各部の脂肪分布を検討することにより、それまで評価することが出来なかった腹腔内の腸間膜周囲に脂肪が蓄積している人がおり、このような脂肪組織を「内臓脂肪」と名付けました。内臓脂肪は個体のエネルギー出納に応じて速やかに応答する代謝的に活発な脂肪組織であり、いわば皮下脂肪が定期預金とすると、普通預金のような性質をもっています。内臓脂肪の臨床的重要性は、たとえ肥満度が正常域にあっても、内臓脂肪が蓄積した人は糖尿病、高血圧や血管病の確率が高いことで、これらの疾患はそれぞれに遺伝素因が存在すると考えられていますが、内臓脂肪蓄積は実際に病態を発生させる引き金となる共通の基盤と考えられます。

(2) 脂肪組織発現遺伝子とアディポサイトカイン

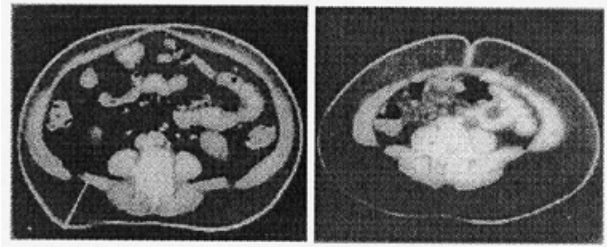
脂肪蓄積によりおこる病態の発症には脂肪細胞がつくる蛋白質が関係している可能性が考えられます。当教室の前田は脂肪組織にどのような遺伝子が発現し、どのような蛋白質をつくらせているかを調べ、意外なことに分泌蛋白遺伝子の頻度が高く、その中には補体、増殖因子等の生理活性物質の遺伝子が含まれていることを示しました。このような物質（私達はアディポサイトカインと呼んでいます）は、元来脂肪細胞自身の代謝に重要な働きをしていますが、脂肪蓄積時に過剰分泌や逆に分泌不全が起こり個体全体の代謝に悪影響を及ぼす可能性が考えられます。例えば下村は線溶系の重要な調節因子である Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) が、脂肪蓄積がおこると特に内臓脂肪で著しく発現量が増加して血中濃度も増加し、血管合併症の成因のひとつとなることが明らかにしました。また脂肪組織に特異的かつ高頻度に発現していた遺伝子 adipose most abundant gene transcript-1 はこれまで遺伝子バンクに登録されていなかった未知の遺伝子で、コラーゲン様の蛋白質（アディポネクチンと命名した）をコードしていました。この物質はヒトの血中に多量存在し、血管平滑筋細胞の増殖を強く抑制する作用を持っていますが、肥満者では血中レベルが逆に低下しており血管病へとつながることがわかってきました（有田、木原）。また脂肪細胞は多量の脂肪を合成するとともに脂肪分解も活発に行っており、血中に脂肪酸とグリセロールを放出していますが、これまでどのようにして細胞の外に出ていくのか明らかではありませんでした。栗山がクローニングした aquaporin adipose は脂肪細胞でグリセロールチャネル分子として機能している可能性があり現在研究を進めています。このように脂肪細胞は様々な生理活性物質を合成、分泌しており、これらの物質の働きをコントロールすることによって将来的に新しい血管病の治療が開発されていくことが期待されます。

3. 研究の体制等

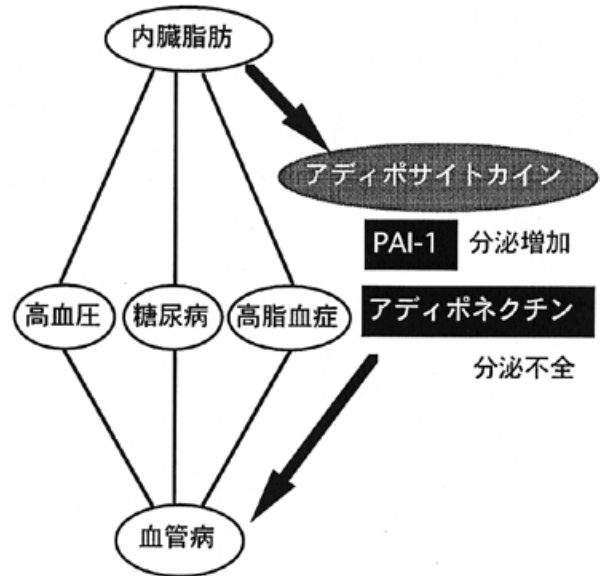
期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：細胞（血管平滑筋）増殖、糖尿病・代謝、脂肪細胞の生物学の各1名がコアメンバーとなりそれぞれ数名のグループで互いに協力して研究を進めています。

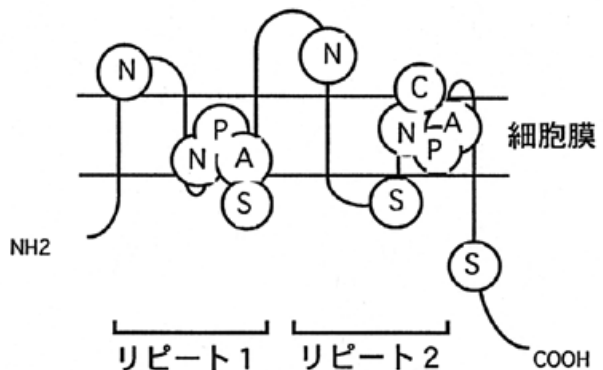
実施場所：大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科講座で研究を行っています。1998年10月からは集中的プロジェクト研究のために学内に新しく建設された先導的オープンセンター（前ページ写真）を活用し、相互研究を推進しています。



右は皮下脂肪が蓄積しているのに対し左は腹腔内に内臓脂肪が多量蓄積している。内臓脂肪蓄積は体重が正常域であっても存在し、糖尿病、血管病の発症と深く関わっている。



脂肪蓄積、特に内臓脂肪の蓄積は糖尿病、高血圧等の危険因子を介するだけでなく、様々なアディポサイトカインを分泌することによって血管病の発症と関わっている。



脂肪細胞に新しく見出された水チャネル分子 aquaporin adipose：グリセロール透過能ももち脂肪細胞ではグリセロールチャネルとして働いている可能性がある。