フォーラム 12 危険因子とインスリン感受性

内臓脂肪症候群とインスリン抵抗性¹中 村 正² 船 橋 徹² 松 沢 佑 次²

はじめに

近年の食生活やライフスタイルの変化により、わが国においても冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患が増加しており、大きな問題となっている。この過栄養状態を基盤とし動脈硬化性疾患を高率に発症する病態は、耐糖能異常や高脂血症、高血圧などの多数の危険因子が同時に集簇して存在することが特徴であり、Table 1 に示すような種々の概念が提唱されている。その代表として 1988 年に Reaven が提唱した「シンドローム X (Syndrome X)」は主として非肥満者を対象としたものであり、肥満が動脈硬化に寄与する病態としては、翌年 Kaplan の提唱した「死の四重奏 (The deadly quartet)」があげられる^{1,2)}。これら概念の根底には、肥満の有無にかかわらず、いずれもインスリン抵抗性の存在を推察しており、同様の概念としてインスリン抵抗性をこれら概念の中心的な因子として重要視する考え方から、1991 年に DeFronzo らが「インスリン抵抗性症候群 (Syndrome of insulin resistance)」なる呼称を用いるに至った³⁾。このことにより、糖尿病研究者だけでなく、循環器の分野でもインスリン抵抗性ということばが注目され、関心が高まるようになった。しかし、これら病態に認められるインスリン抵抗性の発症機序の本態は何か、また、これら概念ではインスリン抵抗性により生じる高インスリン血症が重要視されているが、はたしてそれは正しいのか、さらに、集簇する多数の危険因子をインスリン抵抗性のみで説明しうるか否かに関して、いまだ明確な考え方は示されていない。

一方、肥満における脂肪分布と合併症の研究において、上半身肥満といった皮下脂肪の分布ではなく、内臓の脂肪蓄積に着目した著者らの検討により、腹腔内 (主に腸間膜) に脂肪が蓄積する「内臓脂肪型肥満 (Visceral fat obesity)」が密接にインスリン抵抗性と関連して種々の危険因子を発症し動脈硬化につながる事が明らかとなっている^{4,5)}。したがって、内臓脂肪型肥満は前述した種々の概念と共通する病態である。さらに、最近になって、この内臓脂肪の蓄積が肥満者だけでなく、正常体重者においても耐糖能異常をはじめ種々の危険因子、ひいては動脈硬化性疾患の発症と強く関係することを明らかにし、普遍的に動脈硬化の成立に関与する病態として「内臓脂肪症候群 (Visceral fat syndrome)」なる概念を提唱している⁶⁾。本症候群は Risk factors clustering の成立機構の上流に内臓脂肪蓄積を置き、インスリン抵抗性を含めた種々の因子が存在し、最終的に動脈硬化を発症するメカニズムを想定している。本稿では、マルチプルリスクファクター症候群におけるインスリン抵抗性の位置づけ、および内臓脂肪蓄積の意義につき述べる。

I. 内臓脂肪症候群の病態生理

1) インスリン抵抗性成立機構と内臓脂肪蓄積

マルチプルリスクファクター症候群でみられるインスリン抵抗性は、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の成因研究で焦点があてられている遺伝的な受容体、ポスト受容体過程の変異によるものをいうわけではない。むしろもっと、一般的な頻度の高い原因 (後天的なものが主) によるものであらうと思われる。過栄養状態によってもたらされる肥満症において、内臓脂肪型では皮下脂肪型に比べインスリン抵抗性がより強いことは以前より知られており、わたしたちが検討した非肥満冠動脈疾患患者においても、Fig. 1 に示すように、内因性のインスリン分泌を抑制しつつ外因性にグルコースとインスリンを投与し得られる定常状態の血糖値 (SSPG: Steady State Plasma Glucose) によりインスリン感受性の程度を評価すると、SSPG 値と内臓脂肪面積との間には有意な正の相関関係があり、内臓脂

¹ 1997 年 6 月, 第 29 回日本動脈硬化学会総会 (東京) において発表。

² 大阪大学医学部分子制御内科学

Visceral fat syndrome and insulin resistance
Tadashi Nakamura, Tohru Funahashi, and Yuji Matsuzawa: Second Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

Key words: Lipoprotein(a), Cerebral infarction, Diabetes mellitus, Hypertension, Hyperlipidemia

原稿受取日: 1998 年 4 月 10 日

Table 1 マルチプルリスクファクター症候群の概念.

シンドローム X (Syndrome X) Reaven GM (1988)	死の四重奏 (Deadly quartet) Kaplan NM (1989)	インスリン抵抗性症候群 (Syndrome of insulin resistance) DeFronzo RA (1991)	内臓脂肪症候群 (Visceral fat syndrome) Matsuzawa Y (1994)
インスリン抵抗 高インスリン血症 耐糖能異常 高 VLDL トリグリセリド血症 低 HDL コレステロール血症 高血圧	上半身肥満 耐糖能異常 高トリグリセリド血症 高血圧	肥満 インスリン非依存型糖尿病 高血圧 動脈硬化性疾患 脂質代謝異常 高インスリン血症	内臓脂肪蓄積 耐糖能異常 高脂血症 高血圧

Fig. 1 非肥満冠動脈疾患患者における内臓脂肪蓄積とインスリン感受性.

肪蓄積とインスリン抵抗性の増悪が密接に関連することが明らかとなっている。内臓脂肪症候群にみられるインスリン抵抗性は、やはり内臓脂肪の蓄積の下流に存在すると考えなければならない。内臓脂肪すなわち腸間膜脂肪は、皮下脂肪に比べて脂肪合成活性が強く、また、同時に脂肪分解活性も強く、きわめて代謝活性の高い脂肪組織であることが知られている^{7,8)}。したがって、内臓脂肪の蓄積した症例では、その代謝産物、遊離脂肪酸 (FFA) が高濃度放出されていると考えられる。しかも、その放出される血管は門脈であり、したがって、高濃度の FFA が肝臓へ直接流入することが推察される。実際、動物実験では、内臓脂肪の蓄積量と門脈血中の FFA が相関することが示されている。高度の FFA の肝への流入は、肝でのインスリン異化を阻害するため、末梢の高インスリン血症→インスリン感受性低下がおこると考えられる。また、肝においても糖-FFA シャントを通じて、インスリン感受性が低下することも推察される。島らは、内臓脂肪型肥満のモデル動物と考えられる OLETF ラットにおけるインスリン抵抗性は内臓脂肪蓄積と強い相関がみられること、運動により内臓脂肪が減少するとインスリン抵抗性が改善することを報告している。このように、マルチプルリスクファクターでみられるインスリン抵抗性は、主としてこのような後天性要因、特に内臓脂肪の蓄積が大きく関与するものと考えられ

る。

2) マルチプルリスク発症におけるインスリン抵抗性の意味

Reaven や DeFronzo は、インスリン抵抗性が病態のキーになるといいながら、それらの病態の発症機序としてインスリン抵抗性から反応的に生じる高インスリン血症が重要であると考えた (もしそうなら高インスリン血症症候群と名づけたほうが誤解が少ない)。耐糖能異常の成因はインスリン作用の不足であることは明確であるが、脂質代謝異常や高血圧の発症機序を研究するのに、インスリン作用不全という考え方でアプローチするのと高インスリン血症という考え方でアプローチするのは、まったく相反するところである。高血圧とインスリン抵抗性との関連についての考察は現在のところ、高インスリン血症→Na 貯留などによってなされているが、必ずしも上記の症候群では証明されていない。わたしたちは、少なくとも脂質代謝異常の発症機序としては、むしろインスリン作用不全が重要であることを示してきた。たとえば、内臓脂肪症候群にみられるリポ蛋白異常の一つである外因性リポ蛋白レムナントの増加は、コレステロール吸収亢進がその成因と考えている。コレステロール吸収の律速酵素は、acyl-CoA cholesterol acyl transferase (ACAT) であるが、ACAT は、インスリン欠乏で活性が亢進し、インスリンの補充で正常化することが報告されている⁹⁾。高インスリン血症、NIDDM モデルの Wistar fatty ラットでは、インスリンが高いのにかわらず、ACAT が亢進しコレステロール吸収が亢進していることが明らかとなっており、局所 (小腸粘膜) では、血中インスリンが高いのにかわらずインスリン不足の状態になっており、これがインスリン抵抗性の証明のひとつと考えられる¹⁰⁾。動脈硬化に関わる細胞現象との関連においても、インスリン作用不足に伴う異常が重要である成績も示されている。

このようなマルチプルリスクの出現がすべてインスリン抵抗性でのみ出現したとしたら、すべての糖尿病がマルチプルリスクファクター症候群の範疇に入り、何も特異的な症候群として分類する必要がないと思われる。わたした

ちは、インスリン抵抗性も多く病態に関することは否定しないが、それに加えて、内臓脂肪の蓄積がインスリン抵抗性とは独立して病態の発症に貢献している可能性を示してきた。たとえば、先に述べたように FFA の肝臓への流入は、脂質合成を亢進させるとともに、リポ蛋白の構築や、血中への分泌の主役をなすと考えられているミクロソームトリグリセリド転送蛋白 (MTP) の mRNA レベルの発現を促進し、高脂血症、特に VLDL 粒子の分泌増加による高 VLDL 血症の発症に関与していると考えられる。インスリン抵抗性とは無関係に、内臓脂肪蓄積から脂質の合成およびリポ蛋白の分泌を亢進させることによって atherogenic lipoprotein を増加させる cascade も存在すると考えられ、これが単なる糖尿病と異なる病態をもたらす機序の一つと考えるのが妥当であろう。

3) 内臓脂肪蓄積と Adipocytokine (Fig. 2)

近年、脂肪組織は単なるエネルギー貯蔵臓器のみでなく、さまざまな生理活性物質を分泌していることが明らかになりつつある。このような脂肪組織から分泌される生理活性物質は“adipocytokine”と総称しうるものであり、たとえばレプチンは、脂肪蓄積とともに転写が促進して分泌量が増加し、脂肪蓄積のシグナルを脳に伝えると考えられている¹¹⁾。わたしたちは、細胞工学センターとの共同研究により脂肪組織発現遺伝子のランダムシーケンス法を行い、意外にも分泌蛋白遺伝子の発現が多くみられることを明らかにした。

Fig. 2 内臓脂肪症候群における種々の病態の発症機転。

その一つの機能蛋白として、血液の線溶活性を低下させ血栓形成に関与すると考えられる Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) 遺伝子を見出した。心筋梗塞患者、静脈血栓症で血中 PAI-1 が増加していることが報告されたが¹²⁾、その後、肥満者、NIDDM 患者でも上昇していること、血中 PAI-1 値は血清トリグリセリド値と相関することが示された¹³⁾。PAI-1 は血管内皮細胞で合成されるため広い組織分布を示すが、肝実質細胞でも合成され、培養肝癌細胞 (Hep G2 細胞) へのインスリン添加により PAI-1 mRNA が増加することから、肥満者、NIDDM 患者にみられる高インスリン血症による肝臓での PAI-1 発現増加が、高 PAI-1 血症の原因と考えられていた¹⁴⁾。しかし、わたしたちは血中 PAI-1 値と脂肪分布の関連を調べたところ、血中 PAI-1 値は内臓脂肪面積と正相関を示すが、皮下脂肪面積とは相関しないことが明らかになった (Fig. 3)¹⁵⁾。そこで、内臓脂肪自身が PAI-1 を合成、分泌している可能性が考えられたため、満腹中枢である視床下部腹内側核 (VMH) 破壊肥満ラットを用いて、内臓脂肪、皮下脂肪における PAI-1 遺伝子の発現と肥満形成過程における発現変化を検討した (Fig. 4)。内臓脂肪、皮下脂肪ともコントロールラットから PAI-1 遺伝子の発現を認めたが、内臓脂肪では脂肪蓄積とともにその発現が増加したのに対し、

Fig. 3 内臓脂肪面積、皮下脂肪面積と血中 PAI-1 値の関係。

Fig. 4 VMH 破壊ラットにおける、肥満形成過程での内臓脂肪、皮下脂肪、肝臓 PAI-1 mRNA 量の変化。Day 0, 1, 5, 15 は VMH 破壊後の日数を示す。

皮下脂肪では変化は認めなかった¹⁵⁾。VMH ラットでは VMH 破壊早期に高インスリン血症となるが、肝臓での PAI-1 mRNA 量に変化はなかった。肥満時の内臓脂肪 PAI-1 遺伝子発現量は肝臓よりも高値であった。すなわち、内臓脂肪から直接分泌される PAI-1 が血中レベルに影響を与え、内臓脂肪蓄積時にしばしばみられる血管合併症の発症に関与する可能性が考えられる。

さらに、最近、われわれは脂肪組織発現遺伝子のなかから、脂肪組織に高発現しており、かつ脂肪組織特異的な分泌蛋白遺伝子 apMI (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1) をクローニングした¹⁶⁾。apMI は 244 アミノ酸からなる分泌蛋白をコードしており、66 アミノ酸のコラーゲン様モチーフ (G-X-Y) をもち、補体系の C1q やコラーゲン X, VIII とホモロジーを有していた。apMI の、ヒト肥満、脂肪蓄積における意義は不明であり、現在検討を進めている。

II. 内臓脂肪症候群の病因

内臓脂肪が増加する病態は、現在のわが国や欧米でみられる長期にわたって過栄養にさらされる状態の反映であると考えられる。米国の日系人を対象とした内臓脂肪の程度と種々の危険因子および栄養調査の結果から、特に私たち日本人という人種は、食事因子などの環境因子が加わることで、高率にマルチプルリスクファクター症候群を発

症しやすい素因を有していることが示されている¹⁷⁾。著者らは、10 歳から 80 歳にわたる肥満者を対象に、加齢による内臓脂肪量の推移を検討したところ、内臓脂肪は男性では加齢とともに増加し、女性では 50 歳までは増加が少なく、閉経後急速に増加することを明らかにしている¹⁸⁾。このことは、男性ホルモンが内臓脂肪蓄積促進因子であり、また、成人以後の男性や閉経後の女性ではエネルギー過剰摂取が皮下ではなく内臓脂肪の増加として現れることを示している。また、高蔗糖食の摂取が同じカロリーの普通食に比べ内臓脂肪蓄積をもたらすことも確認している¹⁹⁾。食事因子に加え、内臓脂肪の蓄積をもたらすもっとも重要な因子として運動不足があげられる。一般に、肥満の代表として扱われる力士を例にとると、高エネルギー食を大量に摂取する一方で激しい運動を実践しているため、特に若年力士では代謝異常の合併は少なく、皮下脂肪量とともに筋肉量も増加しているが、肥満でありながら内臓脂肪量は著しく少ないことが明らかとなっている。最近、フランスのグループから、一卵性双生児を対象とした一定カロリー下での運動療法の実施により、遺伝素因に影響されことなく、運動が内臓脂肪の減少に伴ってインスリン感受性の改善をもたらすことも報告されている²⁰⁾。また、ラットにおける運動実験により、運動が内臓脂肪における脂質蓄積関連遺伝子を特異的に抑制し、逆に運動筋肉へのエネルギー供給を増加させる機序も証明されている²¹⁾。

これ以外にも、脂肪分布を変化させる因子として、多量のアルコール摂取、喫煙、社会的ストレスなどのさまざまな環境要因が同定されてきている。Björntorp は、これらの環境要因、特にストレスが重要であることを指摘しており、ストレスによってもたらされる神経内分泌調節系の異常が病態の発症に重要である仮説を提唱している²²⁾。すなわち、ストレスに曝された個体において、視床下部-下垂体-副腎軸 (hypothalamo-pituitary-adrenal axis: HPA axis) を介した神経内分泌調節系の異常反応により、コルチゾール、成長ホルモン、性ホルモンなどの調節異常により、内臓脂肪の増加やインスリン抵抗性の増悪につながる可能性を推察している。以上のように、内臓脂肪の蓄積する病態は、食生活や環境因子といった後天的要因が大きな位置を占める、きわめて一般的な病態であると考えられる。一方、最近のカナダでの家系調査により、同一家系における内臓脂肪の蓄積量がよく一致すること、また、本邦において脂肪分解に関与する β_3 アドレノレセプターの遺伝子異常が内臓脂肪の蓄積と関連することも示唆されており、遺伝素因の関与も想定されている。

おわりに

マルチプルリスクファクター症候群における動脈硬化

発症のキーとなるインスリン抵抗性の位置づけ、および内臓脂肪蓄積との関連につき述べた。脂肪組織は単なるエネルギー貯蔵臓器のみでなく、種々の生理機能、分化増殖過程がしだいに明らかにされつつあり、これに伴い、脂肪蓄積によっておこる病態の解明も進みつつある。内臓脂肪の蓄積は、インスリン抵抗を中間に介し、またはそれとは独立して、多くのリスクを発症させる病態であり、過栄養に長期的にさらされているわが国や欧米において、きわめて一般的な成人病発症の基礎病態と考えられる。

文 献

- 1) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-1607, 1988
- 2) Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 149: 1514-1520, 1989.
- 3) DeFronzo RA and Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14: 173-194, 1991
- 4) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, and Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 36: 54-59, 1987
- 5) Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, and Tarui S: Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension*, 16: 484-490, 1990
- 6) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Waliul Islam AHM, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tarui S, and Matsuzawa Y: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis*, 107: 239-246, 1994
- 7) Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, and Bjorntorp P: Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism*, 38: 453-458, 1989
- 8) Shimomura I, Takahashi M, Tokunaga K, Keno Y, Nakamura T, Yamashita S, Takemura K, Yamamoto T, Funahashi T, and Matsuzawa Y: Rapid enhancements of acyl-CoA synthetase, glucose transporter, and lipoprotein lipase mRNAs in adipose tissue of ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rat. *Am J Physiol*, 270: E995-E1002, 1996
- 9) Jiao S, Matsuzawa Y, Matsubara K, Kihara S, Nakamura T, Tokunaga K, Kubo M, and Tarui S: Increased activity of intestinal acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in rats with streptozotocin-induced diabetes and restoration by insulin supplementation. *Diabetes*, 37: 342-346, 1988
- 10) Jiao S, Matsuzawa Y, Matsubara K, Kihara S, Nakamura T, Tokunaga K, Kubo M, and Tarui S: Abnormalities of plasma lipoproteins in a new genetically obese rat with non-insulin-dependent diabetes mellitus (Wistar fatty rat). *Int J Obes*, 15: 487-495, 1991
- 11) Zhang Y, Proenca R, Margherita M, Barone M, Leopold L, and Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372: 425-432, 1994
- 12) Hamsten A, Wiman B, Faire U, and Blomback M: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 313: 1557-1563, 1985
- 13) Vague P, Vague IJ, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, and Collen D: Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism*, 35: 250-253, 1986
- 14) Kooistra T, Bosma PJ, Tons HAM, Berg AP, Meyer P, and Princen HMG: Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes. *Thromb Haemost*, 62: 723-728, 1989
- 15) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, and Matsuzawa Y: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Medicine*, 2: 1-5, 1996
- 16) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, and Matsubara K: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). *Biochem Biophys Res Comm*, 221: 286-289, 1996
- 17) Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Leonetti DL, Newell-Morris LL, and Wahl PW: Susceptibility to development of central adiposity among populations. *Obese Res*, 3: 179s-186s, 1995
- 18) Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, Shimomura I, Tarui S, and Matsuzawa Y: Sexual dimorphism in age-related change in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes*, 18: 207-212, 1994
- 19) Keno Y, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Kawamoto T, Kobatake T, and Tarui S: High sucrose diet increases visceral fat accumulation in VMH-lesioned obese rats. *Int J Obesity*, 15: 205-211, 1991
- 20) Oppert JM, Nadeau A, Tremblay A, Despres JP, Theriault G, and Bouchard C: Negative energy balance with exercise in identical twins: plasma glucose and insulin responses. *Am J Physiol*, 272: E248-E254, 1997
- 21) Shimomura I, Tokunaga K, Kotani K, Keno Y, Yanase-Fujiwara M, Kanosue K, Jiao S, Funahashi T, Kobatake T, Yamamoto T, and Matsuzawa Y: Marked reduction of acyl-CoA synthetase activity and mRNA in intra-abdominal visceral fat by physical exercise. *Am J Physiol*, 265: E44-E50, 1993
- 22) Bjorntorp P: Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obese Res*, 1: 206-222, 1993