総 説

油 脂 と 肥 満

奥 田 拓 道

愛媛大学医学部生化学第 2 (愛媛県温泉郡重信町大字志津川)

Lipids and Obesity

Hiromichi OKUDA

Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Ehime University
(Shizukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime)

1 はじめに

肥満は、糖尿病や動脈硬化など成人病に連なる病態として古くから注目されている。

肥満とは身体に異常に油脂がたまる病態である。体重 100 kg あっても筋肉質の人では肥満とはいわない。一方、体重が 50 kg でも油脂が異常に多くたまっていれば肥満というのである。肥満で問題になる油脂とは主として、炭素数 16 及び 18 の脂肪酸からなる中性脂肪である。この脂肪がたまる場所は、皮下などに存在する脂肪細胞である。

ではなぜ、異常に脂肪がたまり、それが糖尿病や動脈硬化の引き金になるのであろうか。この肥満のなぞを解く手掛かりは意外な所から出て来たのである。リウマチの治療に、糖に金を結合した化合物を使っていたところ、異常に肥満してきたので剖検して調べてみると、視床下部の一部に破壊が認められたのである。この成績をヒントに Hetherington と Ranson¹⁾ は、30 数匹のさるの視床下部を破壊し、その中の 1 匹に過食と糖尿を伴う肥満さるが発生したのを見いだした。今から 40 年前のことである。この研究がきっかけとなり、視床下部には満腹を感じる満腹中枢(腹内側核)と食べたいと思う摂食中枢(外側核)が存在することがわかってきたのである。食事をするとき血糖が上がり、満腹中枢が刺激され食欲がなくなる。飢餓になると血糖が下がり、代わりに血液遊離脂肪酸が上昇し、これが摂食中枢を刺激して食欲が出てくるといわれている。ラットに肥満を作るには、その視床下部の満腹中枢を両側性に破壊すればよい。破壊後、40 min で既に血中インシュリンが上昇することが知られている。インシュリンは脂肪組織における脂肪合成を促進するホルモンである。一方、破壊によりインシュリンの作用にきつ抗するホルモンである脳下垂体の ACTH、成長ホルモンなどの血中濃度は低下する。満腹中枢破壊により、幾ら食べても満腹を感じず過食になる

と共に、インシュリンの分泌増加、ACTH、成長ホルモンの分泌低下によって、脂肪組織での脂肪の蓄積が高まるものと思われる。更に、腸管からの吸収も満腹中枢が高まると思われるが、この方面の研究はあまり行われていない。

脂肪組織に脂肪が異常にたまり、肥満になるためにはそれを収容する場所がなければならない。場所の用意の仕方には 2 通りの方法が考えられる。1 つは脂肪細胞の数を増やす方法であり、他は細胞の容量を拡大するやり方である。小児に発症した肥満は、脂肪細胞の数と容量の拡大を伴う肥満である。また Greenwood²⁾ らによると、成人肥満は主として、脂肪細胞容量の拡大を伴うが、脂肪細胞がある大きさに達すると脂肪細胞の数も増加すると報告している。成人の脂肪組織にも将来、脂肪細胞に分化しうる前駆細胞が存在する。脂肪細胞がどのような細胞から分化するかは興味のある問題だが、宇治ら³⁾ は血管周囲細胞から前駆脂肪細胞へ、更に脂肪細胞へと分化するのではないかと考えている。脂肪細胞に脂肪が蓄積する機序としては 2 つの可能性が考えられる。1 つは脂肪合成が高まることであり、他は脂肪の分解が低下することである。

2 脂肪の合成と分解

脂肪の合成にはグルコース経路とリポタンパク経路とがある。血中のグルコースが脂肪細胞に取り込まれると、解糖系を経て α -グリセロリン酸ができると共に、ピルビン酸を生じる。ピルビン酸はミトコンドリアに入り、アセチル CoA を経てクエン酸になる。クエン酸は細胞質に出て、クエン酸開裂酵素の作用を受けてアセチル CoA をつくる。このようにしてミトコンドリアからクエン酸の形で運び出されたアセチル CoA は、アセチル CoA カルボキシラーゼ、脂肪酸合成酵素の作用でアシル CoA に合成される。このアシル CoA と α -グリセロリン酸が縮合し、ホスファチジン酸、ジグリセリド

を経てジグリセリドアシルトランスフェラーゼ (DAT) の作用を受けてトリグリセリドになるのが、グルコース経路である。なお, Shrago¹⁾ らによると, クエン酸開裂酵素活性は人脂肪組織では認められないことから, ラットとは異なり人の脂肪組織は脂肪酸合成の重要部位ではないと考えられていたのである。しかし最近, 筆者ら²⁾ は手術時に採取した人脂肪組織を用いてこの点について再検討した。手術前に絶食していた患者の脂肪組織中のクエン酸開裂酵素活性は 0.1 nmol/h/g tissue 以下で, 従来の報告と同じく低い値であったが静脈注射によって栄養補給を受けていた患者の脂肪組織中の酵素活性は, 0.2~1.3 nmol/h/g と前者に比べて明らかに高いことがわかった。この値は, ラット副こう丸脂肪組織中の酵素活性とはほぼ同レベルであった。この結果は, 人脂肪組織においても栄養条件いかによっては脂肪酸合成が行われていることを示唆している。

一方, 脂肪を多く含むカイロミクロンや超低比重リポタンパク (VLDL) は, 血管壁に存在するリポタンパクリパーゼの作用を受けて脂肪酸を生じる。この脂肪酸が脂肪細胞にとり込まれ, アシル CoA 合成酵素によってアシル CoA に転換する。アシル CoA は解糖, あるいは糖新生系の一部によって生成された α -グリセロリン酸と縮合してホスファチジン酸, ジグリセリドを経てグリセリドになるのである。これがリポタンパク経路である。両経路とも, 最終的には DAT の作用を受けてジグリセリドからトリグリセリドになる点は共通している。

このような脂肪合成経路を律速する因子としては以下のようなものが考えられる。まず脂肪の材料となる血糖やカイロミクロン, VLDL の量を上げるような食事である。ゴールドチオグルコースを投与した肥満マウスに高脂肪食, 高糖質食を与えると高タンパク質食に比べて著しく体重が増加する。この体重増加は主として, 脂肪の増加に由来するものである。また, 高糖質食は血糖や VLDL の上昇, 高脂肪食はカイロミクロンの血中濃度を高めることは周知の事実である。グルコース経路もリポタンパク経路も共に糖代謝が関与するが, この際, グルコースが脂肪細胞膜を通過する必要がある。このグルコースの膜通過は, インシュリンの作用によって促進される。すなわち, インシュリンの血中濃度が増えたり, 逆にインシュリンの対抗ホルモンであるアドレナリン, ノルアドレナリン, ACTH, 成長ホルモン, グルカゴンなどの低下によってグルコースの膜透過が促進されるのである。脂肪細胞に蓄積した脂肪は, 次にリパーゼによって分解を受け脂肪酸とグリセリンになる。この脂肪の分解はアドレナリン, ノルアドレナリン, ACTH, 成長ホルモン, グルカゴンなどによって促進され, インシュリンによって阻害される。そこで, 視床下部の腹内側核を電気破壊することによって作成した肥満ラットの副こ

う丸脂肪組織の脂肪分解と合成の活性について調べてみた。生後 7 週齢のラットの視床下部 (VMH) を電気破壊した後, 肥満が成立するには 20 週齢を要する。しかし, 生後 27 週齢では視床下部を破壊しない対照ラットでも老化による肥満が起きている。従って, 生後 7 週齢の幼若ラットと 27 週齢の老化ラットを視床下部性肥満ラットと比較する必要がある。

表-1 に示したように Lee の指数, 及び副こう丸の脂肪組織から明らかなように幼若 (7 週齢), 老化 (27 週齢), 肥満 (VMH 破壊 27 週齢ラット) の順に体内の脂肪組織が増加していることがわかる。

表-1 幼若 (週 7 齢), 老化 (27 週齢), 肥満 (視床下部破壊 27 週齢) ラットの体重, 肝重量, 副こう丸脂肪組織重量及び Lee の指数

	体 重 (g)	肝 重 量 (g)	副こう丸脂肪 組 織 重 量 (g)	Lee の指数 の 平 均
幼若ラット	217±4	9.6±0.4	1.3±0.0	28.71
老化ラット	536±7	17.9±0.6	10.5±0.7	30.80
肥満ラット	709±14	21.7±0.9	21.7±1.1	33.00

この際, Lee の指数の正常値はだいたい 30 以下と考えることができる。これらのラットの脂肪組織については 図-1 のように脂肪細胞数は変わらないが, 脂肪細胞の大きさは肥満度や脂肪組織中の中性脂肪含量に比例して, 幼若, 老化, 肥満の順に大きくなっている。これらの事実は先に述べた成人型肥満での変化と一致している。

W.T.: 副こう丸脂肪組織重量

図-1 副こう丸脂肪組織重量, 中性脂肪及びリン脂質含量, 組織当たり脂肪細胞数と細胞の直径

さて, これらの動物の脂肪組織での脂肪合成能の指標である DAT 活性を調べたところ, 脂肪細胞数当たりでは予想されたように幼若, 老化, 肥満の順に高かったのである。次にアドレナリン (10 μ g/ml) の有無での脂肪分解速度を調べると, 図-2 にみられるようにアドレナリンが無い時, 及びアドレナリンによる増加はいずれも肥満度の順に一致している。

これは肥満動物では脂肪分解が阻害されているのではなく, むしろ促進されていることを示す成績である。こ

アドレナリン (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 添加の有無における FFA の遊離とその差を示している。

図-2 幼若, 老化, 肥満ラットにおける副こう丸脂肪組織での脂肪分解

の時の組織のリパーゼ活性を脂肪細胞数当たりで調べてみると、やはり幼若, 老化, 肥満の順に高かったのである。これらの副こう丸脂肪組織での成績は、肥満時においては脂肪の分解も合成も促進していることを示すものである。

従って、肥満の場合は脂肪合成速度が分解速度を上回っていると考えられる。副こう丸脂肪組織のリパーゼと DAT 活性の比は、幼若時の比を 1 にとると老化 1.2, 肥満 2 となり (図-3), 老化, 肥満ラットにおける脂肪合成が分解を上回っていることが推測される。

リパーゼとジグリセリドアシルトランスフェラーゼ活性値は幼若ラットを 1 にした時の倍率で、又ジグリセリドアシルトランスフェラーゼ/リパーゼ比は幼若ラットを 1 にした倍率で示している。

図-3 副こう丸脂肪組織におけるリパーゼ及びジグリセリドアシルトランスフェラーゼ活性とその比の比較

視床下部性肥満ラットの血しょうインシュリンは、視床下部破壊後 40min で既に認められる。このように肥満ラットの血中インシュリンが増加することは脂肪組織におけるブドウ糖からの脂肪合成を高める要因の 1 つになっていると思われる。すなわち、脂肪細胞に中性脂肪を蓄積させる一次的要因は脂肪分解活性の低下ではなく、脂肪合成活性の増加にあるように思えるのである。

3 脂肪細胞に油脂

脂肪細胞に中性脂肪が異常に蓄積した状態が肥満であるが、蓄積した中性脂肪はどのような形で脂肪細胞に存在しているのだろうか。脂肪細胞の大部分は脂肪球 (脂肪滴と小胞体の結合したもの) から成っており、細

胞核, ミトコンドリア, 細胞質などは細胞膜周辺に押しやられている。

図-4 脂肪細胞の構造

肥満で増加した中性脂肪がたまるのはこの脂肪球の中なのである。脂肪球の表面には滑面小胞体様の膜があり、内部には中性脂肪を主とする脂肪滴がある。ラットの脂肪組織をかみそりの刃で細切した後、コラゲナーゼを作用させることにより脂肪細胞が得られる⁶⁾。この脂肪細胞を 5mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、その懸濁液をポリエチレン製遠沈管に入れ数回上下した後、遠心沈殿すると最上層に脂肪球が得られる。この脂肪球を 0.025% の Triton X-100 を含む緩衝液で処理することにより脂肪球の外側をとりまく膜成分が除かれ脂肪滴が得られる。

図-5 脂肪細胞 (A), 脂肪球 (B), 脂肪滴 (C) の走査電顕写真

図-5 はこのようにして得られた脂肪細胞と脂肪球、及び脂肪滴の走査電顕写真である。脂肪細胞表面にはクレーター様のくぼみが存在する。脂肪球表面に存在する構造物 (膜用様質, あるいは細胞質成分) は, Triton X-100 で除かれ脂肪滴が得られる。脂肪滴の表面に滑らかな構造をしている。脂肪球を形成する膜成分と内部の脂肪滴について分析したのが 表-2 の成績である。

表-2 脂肪球の成分

	膜成分 (mg/g)	脂肪滴 (mg/g)
中性脂肪	2.5	376
リン脂質	1.8	0.6
コレステロール	0.6	1.3
コレステロールエステル	0.2	0.2
タンパク質	4.4	5.0

1 g の脂肪細胞から調製した脂肪球について mg でその成分を表示している。膜成分にはタンパク質が多いが、脂肪滴では中性脂肪がその大部分を占めている。その他、リン脂質、コレステロール、コレステロールエステル、タンパク質が含まれているが、リン脂質、コレステロール、タンパク質など比較的に親水性の物質は脂肪滴表面に存在するものと思われる。リン脂質を分析したところ、その大部分はレシチンであった。肥満で脂肪細胞が拡大するのは、この脂肪滴中の中性脂肪が増えるためである。脂肪滴は単なる油滴ではない。この脂肪滴を基質にして脂肪組織のリパーゼを作用させてみたのが表-3 である。

表-3 脂肪滴に対する脂肪組織リパーゼの作用

基 質	脂肪分解活性(μFFA/μEq/mg タンパク質)		活性化率 (%)
	アドレナリン		
	－	＋	
脂 肪 滴	0.45±0.07	0.95±0.05	111
超音波処理脂肪滴	1.10±0.14	0.92±0.07	－16

酵素として脂肪組織リパーゼを用いる系にアドレナリンを $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 添加することにより脂肪分解活性は約2倍に上昇する。しかし脂肪滴をあらかじめ超音波処理してその構造を破壊した場合には、アドレナリンによる脂肪分解活性の促進はみられなくなる。この事実は脂肪細胞に存在する脂肪滴は単なる油滴ではなく、アドレナリンに対して感受性を示す特殊な構造を持っていることを示すものである。

では、油滴のどのような構造がアドレナリンの作用に関与しているのだろうか。脂肪滴をホスホリパーゼCで処理すると、アドレナリンの作用は消失する。これは脂肪滴表面のリン脂質がこのホルモン作用に関与していることを示すものである。脂肪細胞の大部分を占める脂肪球を覆う膜にはリパーゼが存在し、内部に脂肪滴がある。アドレナリンが作用しない状態では、リパーゼと脂肪滴の中性脂肪との接触は脂肪滴表面のリン脂質によって阻害されているが、アドレナリンがリン脂質、特にそのホスホリルコリン部分に結合することによって、その周辺の hydrophobicity が高まり、リパーゼと中性脂肪との接触が起こり、分解反応が開始され、脂肪酸が遊離すると考えているのである。この考え方には2つの重要なポイントがある。1つは脂肪分解反応が脂肪滴の界面で起こることであり、他は脂肪分解反応を律速するのはリパーゼの活性ではなく、反応の開始にあるという点である⁷⁾。

最近、Wise と Jungas はアドレナリンが内因性基質を変化させることにより、ホルモン作用を発現するという我々の説を支持する成績を発表している⁸⁾。

4 肥満動物における脂肪動員の乱れ

ところで肥満において脂肪細胞が拡大した時は、このリパーゼとリン脂質との関係はどのようにになっているのだろうか。

図-6 副こう丸脂肪組織におけるリン脂質含量、リパーゼ活性及びその比

図-6 はリパーゼとリン脂質の比を幼若、老化、肥満ラットで比較したものである。図-6 のようにリパーゼ活性は幼若を1とすると、老化は14、肥満は19となり、一方リン脂質含量は幼若を1とすると、老化は7、肥満は8となる。従ってリン脂質含量と、リパーゼ活性の比をとると、幼若、老化、肥満の順で小さくなる。このようなリン脂質の相対的減少が、リパーゼと脂肪滴の接触を促進して脂肪動員がこう進んでいるように推定されるのである。実際先に述べたように、アドレナリンが存在しない時の脂肪分解能は肥満時にこう進んでいる(図-2)。これは容量の拡大した脂肪滴の場合、ホルモンが存在しない状態におけるリパーゼの脂肪滴への接触をリン脂質が効果的に阻止するという状況が、部分的に破たんする可能性があることを示している。つまり、ホルモンがなくても脂肪分解が起こるという状況が発現してくるのである。

5 おわりに

in vitro でホルモンが無い状態での脂肪分解がこう進する状況は *in vivo* では飢餓や運動などのストレスがかかっていない状態でも脂肪組織からの脂肪動員が上昇している状態に対応する。事実、肥満者では血中の遊離脂肪酸は増加していることが知られている。血液中の遊離脂肪酸が増えることによって血小板が凝集しやすい状態になると思われる。脂肪酸の中のパルミチン酸が血小板の凝集を促進することが知られている。血小板の凝集によって凝固因子が遊離し、フィブリノーゲンからフィブリンへの転換が促進される。ところが脂肪酸はこのフィブリン表面へ吸着することによってプラスミンの作用を抑制し、フィブリンの溶解を阻止することがわかったのである⁹⁾。つまり血液中に遊離脂肪酸が増加すること

によって、フィブリンの生成は高まり、その溶解が阻害されるということで、フィブリンが血管壁にたまりやすい状態が出現すると思われるのである。フィブリンの沈着は内皮細胞の代謝を障害し、動脈硬化への引き金になる可能性がある。一方、増加した遊離脂肪酸は肝臓へ行き、脂肪やコレステロールに転換し、VLDL の形で再び血液中に流入し高脂血症を出現する。事実、肥満者の血中には脂質やコレステロールが増加し、高脂血症が認められる。この高脂血症も動脈硬化を助長する因子の 1 つになるわけである。

このようにみてくると脂肪の蓄積による脂肪細胞容量の拡大は、動脈硬化という、おそらく不可逆的な病態へ進展するきっかけとなる現象であることがわかる。

(昭和 57 年 5 月 8 日受理)

文 献

- 1) A.W. Hetherington, S.W. Ranson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **41**, 465 (1939)
- 2) M.R.C. Greenwood, J. Hirsch, *J. Lipid Res.*, **15**, 474 (1974)
- 3) K. Iyama, K. Ohzono, G. Usuku, *Virchows Arch. B Cell Path.*, **31**, 143 (1979)
- 4) E. Shrago, T. Spennetta, E. Gardon, *J. Biol. Chem.*, **244**, 2761 (1969)
- 5) 奥田拓道, 鈴木満平, *Nutr. Sci. Vitaminol*, **27**, 595 (1981)
- 6) M. Rodbell, *J. Biol. Chem.*, **239**, 375 (1964)
- 7) H. Okuda, I. Yanagi, S. Fujii, *J. Biochem.*, **68**, 199 (1970)
- 8) L.S. Wise, R.L. Jungas, *J. Biol. Chem.*, **253**, 2624 (1978)
- 9) T. Muraoka, H. Okuda, *J. Biochem.*, **82**, 529 (1977)