総 説

脂肪細胞, 脂肪の合成と分解のメカニズム

奥田 拓道

愛媛大学医学部医化学第二

(〒791-0295 愛媛県温泉郡重信町志津川)

Fat Cells, Mechanism of Lipogenesis and Lipolysis

Hiromichi OKUDA

2nd Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Ehime University
(Shizugawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime-ken 791-0295)

Abstract : In fat cells there are lipogenic and lipolytic pathways. In the lipogenic pathway, blood glucose is incorporated into fat cells by insulin and converted to triglyceride through α -glycerophosphate and citrate. Human fat cells contain ATP-citrate lyase which changes citrate to acetylCoA and oxaloacetic acid. The triglyceride portion of chylomicron or VLDL is hydrolyzed by lipoprotein lipase to glycerol and fatty acids which are then incorporated into fat cells and converted to triglyceride with α -glycerophosphate derived from glucose. Triglyceride thus synthesized in fat cells, has the form of lipid droplets whose surface are covered with phospholipids including lecithin and proteins.

Lipolysis induced by catecholamines and ACTH may possibly be mediated by the cyclic AMP cascade. Lipolytic hormones activate adenylate cyclase, to increase cyclic AMP formation. Cyclic AMP promotes lipolytic activity by elevating cyclic AMP-dependent protein kinase activity which in turn activates hormone-sensitive lipase (HSL) through phosphorylation, resulting in the hydrolysis of stored triglyceride to glycerol and free fatty acids. However, this theory is attended with some problems. For instance, it was found that norepinephrine induced lipolysis in fat cells without a concomitant increase in HSL activity. Neither ACTH-induced lipolysis in fat cells nor its inhibition by insulin was accompanied by matching fluctuations in HSL activity. Thus, another mechanism of lipolysis than the cyclic AMP cascade is proposed.

Key words : fat cell, lipogenesis, lipolysis, lipid droplets

1 はじめに

脂肪細胞は、脂肪を蓄積するばかりでなく、その合成や分解を活発に行う細胞である。この脂肪細胞は水に浮遊するため、他の細胞から簡単に分離できるばかりでなく、インスリンやカテコールアミン等のホルモンに応答するので、それらの作用機序の解明の研究に用いられてきた。

ホルモンによる脂肪の合成や分解反応は、タンパク質やメッセンジャー RNA の増減を伴わない、数分から30分以内に起こる現象なので、生理作用をめやすに、ホルモン作用を解析するのに、脂肪細胞は格好の材料である。最近、レプチン、TNF- α 、アディプシン、アンジオ

テンシンノーゲン、アンジオテンシン転換酵素、PAI-I、アディポネクチン等が脂肪細胞から分泌されることが明らかにされ、内分泌細胞としても注目されているが¹⁾、ここでは、脂肪の合成と分解の機序を中心に述べることにしたい。

2 脂肪細胞における脂肪合成

脂肪細胞における脂肪合成には、グルコース経路とリポタンパク経路がある。血糖がインスリンの作用で細胞内に取り込まれ、解糖系を経て α -グリセロリン酸とピルビン酸になる。前者は脂肪合成の材料となるが、ピルビン酸はさらにミトコンドリア内でアセチル CoA $\rightarrow$ クエン酸に代謝され、ミトコンドリアの外に出る。クエン

酸はATP-クエン酸リアーゼの作用でアセチル CoA となり、マロニル CoA を経てアシル CoA を生じ、このアシル CoA と α -グリセロリン酸が縮合して脂肪になるのがグルコース経路である。一方、カイロミクロンや超低密度リポタンパク質 (VLDL) が血管内皮細胞の細胞膜表面に固定されたりリポタンパクリパーゼの作用で分解され、生じた脂肪酸が脂肪細胞内でアシル CoA になり、グルコース由来の α -グリセロリン酸と縮合して、脂肪になるのがリポタンパク経路である。1981 年、我々は、ATP-クエン酸リアーゼがヒト脂肪組織にも存在することを見出した²⁾。腸管の疾患で手術する患者の脂肪組織の ATP-クエン酸リアーゼを測定してみると、飢餓状態ではその活性は著しく低いが、中心静脈栄養で栄養状態が良好な場合には、高い活性が認められる (Table 1)。すなわち、脂肪細胞では、グルコースから α -グリセロリン酸ばかりでなく、脂肪酸も作られるという *denovo* 合成が存在しているのである。このように、脂肪合成に中心的役割を果たすグルコースとともに、その脂肪細胞内への取り込みを促進するインスリンも、脂肪合成を律する重要な因子である。このインスリン作用は、小胞体膜に存在する糖輸送担体 4 (GLUT 4) の細胞膜上への移行によって引き起こされることはよく知られている^{3), 4)}。GLUT 4 の移行が何によって促進され、それにインスリンがどのようにかかわっているかを明らかにする方法が、ホルモンの作用機序を解明する道であると思われる。

GLUT 4 の移行に関し、現在多くの研究者が信じているのは、インスリン受容体説である。すなわち、インスリンが細胞膜上の受容体の α サブユニット (135 kD) に結合すると、その β サブユニット (95 kD) の自己リン酸化が生じる⁵⁾。次にこのリン酸化で活性化されたインスリン受容体チロシンキナーゼにより、IRS-1 のチロシン残基がリン酸化される⁶⁾。さらに IRS-1 に SH2 ドメインを持つ PI 3 キナーゼ (PI 3 K) が結合することで活性化され、この活性化が GLUT 4 の移行を引き起こすと推測されている。

Table 1 ATP-citrate Lyase Activity in Human Adipose Tissue.

Adipose tissue	Age	Diseases	Activity (μ mol/g/h)
1 ^{*1}	49	gastric cancer	0.075
2 ^{*1}	20	gastric cancer	0.041
3 ^{*1}	42	cholecystitis	0.035
4 ^{*1}	39	Uterus cancer	0.092
5 ^{*1}	65	gastric cancer	0.097
6 ^{*2}	64	esophagus cancer	0.586
7 ^{*2}	76	gastric cancer	1.254
8 ^{*2}	62	gastric cancer	0.228

^{*1}Over-might fasting

^{*2}Central venous nutrition

Kanai らは PI 3 K を阻害するワートマニンが GLUT 4 の小胞体から細胞膜への移行を阻止することを明らかにしている⁷⁾。阻害薬を用いることで、ある酵素反応が生理作用に関与していることを証明するのは、確かに一般的に用いられている方法である。しかし、問題は、阻害薬の特異性である。ワートマニンは、カテコールアミンの脂肪分解反応を促進するが、このカテコールアミンの作用に PI 3 K が関与するという事実は認められない。我々は、インスリンによるグルコース取り込み促進には、その受容体よりも Na^+/H^+ チャネルが関与しているという証拠の一つとして、このチャネルの阻害薬であるアミロライドがインスリンの生理作用を阻害することを明らかにした⁸⁾。しかし、アミロライドは、 Na^+/H^+ チャネルばかりでなく、インスリンによる β サブユニットのリン酸化も阻害することが分かり、インスリン受容体説を否定する証拠にはならなかったのである。したがって、ワートマニンの GLUT 4 移行阻止作用も PI 3 K の阻害を介しているのかどうか、さらに検討する必要があるように思われる。

我々 (亀田, 奥田) は、インスリンの受容体の生理的意義について疑問を抱き続けてきた。理由は、その受容体が、cold のインスリンで置換されるという点で特異的であるとはいえ、洗っても取れないような強い結合をしているかどうかという疑問である。一般にホルモンと細胞の受容体との結合には、イオン結合、親和性結合、共有結合、疎水性結合等様々な形があると思われる。その中には、洗うと除かれる結合もあれば、除かれぬものもある。現在の specific binding 法⁹⁾がホルモン受容体の同定法として有効であるためには、そのホルモンの生理作用が、洗いに耐えることが証明されていなくてはならない。インスリン受容体の場合は、脂肪細胞へのグルコースの取り込み促進作用が細胞とインスリンを混合した後、直ちに洗ってもなお認められることが証明されていなければならない。しかし、そのような証明は全くなされていぬのである。

そこで、我々は、蛍光色素 (FITC) で標識したインスリンを用い、ホルモンと脂肪細胞の結合をフローサイトメーターで、生理作用を ³H 標識したグルコースの類似体 ³H-2-deoxyglucose (³H-2-DG) の細胞内への取り込みで検討することにしたのである。

Fig. 1 にみられるように、脂肪細胞に FITC-インスリンを作用させると両者の結合がみられるが (**Fig. 1-2**)、脂肪細胞に FITC-インスリンを加えた後、直ちに Hanks buffer (37°C) で洗うと両者の結合はみられなくなる (**Fig. 1-3**)。4°C に冷却した Hanks buffer で洗っても FITC-インスリンと脂肪細胞との結合は解離する。

問題は、³H-2-DG の取り込みである。**Fig. 2** にみられるように、FITC-インスリンは、³H-2-DG の脂肪細胞

Fig. 1 FITC-insulin Binding to Rat Adipocytes Quantitated with Flow Cytometry.

1. Control
2. FITC-insulin
3. FITC-insulin and washing

Adipocytes were prepared from rat epididymal adipose tissue by Rodbell's method.

胞への取り込みを促進する (Fig. 2-2)。しかし、FITC-インスリンを加えて直ちに洗った場合には、 ^3H -2-DG の取り込み促進は認められない (Fig. 2-3)。洗った後の脂肪細胞に新たに FITC-インスリンを加えると ^3H -2-DG の取り込みは再び高まるので、洗いで脂肪細胞は障害されていないことが分かる。つまり、FITC-インスリンは1回の洗いで解離するようゆるい結合しかしていないのである。これに対する反論は以下のようなものであろう。Fig. 1 の結合実験では大量の FITC-インスリン (400 nM) を用いているので、確かに大部分の蛍光は除かれているが、受容体と結合した FITC-インスリンは残っている可能性がある。しかし、FITC-インスリンを含まない buffer 中では、この残った結

合の一部が解離するので ^3H -2-DG の取り込み促進はみられなくなる。確かにそのような可能性は考えられる。37°C ではなく 4°C の buffer で洗った場合には、残る結合の可能性は更に高くなる。しかし、残念ながら、脂肪細胞を一旦 4°C にさらすと ^3H -2-DG の取り込み促進作用はみられなくなるのである。

いずれにしても、脂肪細胞膜上の受容体とインスリンとの結合が洗いに耐えられるか否かの可能性はそれぞれ 50%、50% と考えざるを得ない。問題はむしろ、インスリンを含めてホルモン受容体を specific binding 法で同定する際に、洗いの問題を我々以外には深刻に採り上げることをしないという風潮ではなかろうか。

一方、我々は、インスリン受容体に代わるものとして、 Na^+/H^+ チャネルを提唱している^(10,11)。インスリン作用と Na^+/H^+ チャネルについては、脂肪細胞を取りまく溶液の Na^+ を Li^+ に置き換えることによって、インスリン非存在下でもグルコースの取り込みと GLUT 4 の移行の増加が認められ、しかもこのときチロシンキナーゼの活性化は全くみられないことを明らかにしている。GLUT 4 の細胞膜への移行にチロシンキナーゼの活性化は必須ではないのである。なお Li^+ は Na^+ とともにこのチャネルの基質になるイオンである。さらに、 Na^+/H^+ チャネルの活性低下に連なる溶液の Na^+ の低下や pH の低下が、インスリンによるグルコースの取り込み促進作用を阻害することも、インスリン作用にこのチャネルが深く関与していることを示す成績である⁽¹²⁾。いずれにしても、インスリンの作用機序の研究は、グルコースの取り込み促進という生理作用に裏付けされた形で展開されるべきではなかろうか。

3 脂肪細胞における脂肪分解

脂肪細胞にカテコールアミンや ACTH を作用させると、脂肪分解反応が促進し、脂肪酸やグリセリンが遊離するのはよく知られた生理作用である。このようなホル

Fig. 2 Effect of Washing on ^3H -2-DG Uptake in Rat Adipocytes. Adipocytes were incubated for 10 min with (2) or without (1) FITC-insulin (100 nM). Adipocytes were incubated with FITC-insulin (100 nM), washed with Hanks-BSA buffer, and then incubated for 10 min with (4) or without (3) FITC-insulin (100 nM). Values are mean $\pm$ SE for six separate assays. NS : not significant * $P < 0.01$

モンの作用は cyclic AMP をセカンドメッセンジャーとするシグナルトランスダクション (cyclic AMP 説) で説明されてきた。すなわち、カテコールアミンや ACTH は、それぞれの受容体に結合し、G タンパクを介してアデニル酸シクラーゼを活性化する。この酵素の作用で、ATP から生じた cyclic AMP はプロテインキナーゼ A (A-キナーゼ) を活性化し、次にホルモン感性リパーゼ (HSL) のセリン残基 (ラットでは Ser563, ヒトでは Ser551) がリン酸化され、HSL が活性化される。活性型の HSL が脂肪細胞内の油滴に作用して、脂肪を分解し、脂肪酸とグリセリンを遊離するという説である¹³⁾。

また、 β -ブロッカーであるプロプラノロールは、カテコールアミンの受容体との結合を阻害することによって、インスリンは cyclic AMP を分解するホスホジエステラーゼを活性化し、cyclic AMP を低下させることによって、ホルモンによる脂肪分解を阻害すると信じられている^{14), 15)}。

このように、ホルモンによる脂肪分解の増減は最終的には HSL 活性の高低によって引き起こされるというのが cyclic AMP 説である。しかし、不思議なことに、ホルモンによる脂肪分解活性と HSL 活性を比較した報告は皆無なのである。当然のことながら、脂肪細胞における脂肪分解活性と HSL 活性は異なっている。HSL 活性とは、トリオレイン等の人工基質を用い細胞から抽出した溶液を酵素液として用いた時の脂肪分解である。この系では、基質や基質と HSL との結合は律速因子にならないことが保障されていなくてはならない。一方、脂肪分解活性とは、脂肪細胞の中で起こる脂肪分解である。そこでは、HSL 活性ばかりではなく、HSL と油滴との結合も脂肪分解を律速する因子になっている。Egan らは、カテコールアミンの脂肪分解促進時に、油滴に結合する HSL が増加していることを発見している¹⁶⁾。つまり、脂肪分解活性は HSL 活性が変化しなくても、HSL の油滴への結合が増加することによっても高まる可能性があるというわけである。

そこで、我々 (森本, 辻田, 奥田) は、脂肪細胞に種々のホルモンを作用させ、脂肪分解活性と HSL 活性を比較してみることにしたのである。

脂肪細胞を buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.0, 250 mM sucrose, 1 mM EDTA, 2 μ g/ml leupeptin, 1 μ M okadaic acid を含む) 中でホモジナイズし、遠心沈殿 (5.500 $\times$ g, 10 分, 4 $^{\circ}$ C) すると、脂肪層と上清、沈殿に分離する。脂肪層をエーテルで処理すると、結合していた HSL は、活性を失うことなく上清へ移行する。沈殿には HSL 活性はない。このようにして、脂肪層と上清に存在する HSL 活性を測定し、脂肪分解活性と比較したのが Fig. 3 である。ラットの副睾丸脂肪組織から

調整した脂肪細胞を 2.5% 血清アルブミンを含む buffer A (25 mM TES, pH 7.4, 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂) 中で NE (0.1 μ g/ml) の存在下、非存在下で 37 $^{\circ}$ C で種々の時間 (分) incubate する。各々の時間でメジウムと脂肪細胞を分離し、前者については、グリセリンを測定し、脂肪分解活性とする。脂肪細胞については、既に述べたような方法で、HSL 画分を調整し、トリオレインや cholesteryl oleate を基質にして HSL 活性を測定する。NE 添加で、グリセリン遊離でみた脂肪分解は促進するが、トリオレインや cholesteryl oleate を基質にした HSL 活性は全く上昇していない。つまり、NE による脂肪分解は HSL 活性の増加を伴わずに起こっているのである。また、NE を添加しなくても脂肪細胞には脂肪を分解しうる HSL が存在していることが分かる。cyclic AMP 説では、あたかもカテコールアミンを添加しない時には脂肪を分解できる活性な HSL は存在せず、ホルモンを加えることによってはじめて活性

Fig. 3 Relationship between Norepinephrine-induced Lipolysis and HSL Activity in Incubated Fat Cells. The cells were incubated in the presence (●, ▲, ■) or absence (○, △, □) of NE (0.1 μ g/ml). Lipolysis in the cells was estimated by determining the amount of glycerol released into the medium (A). HSL activity in fat cells was estimated using either triolein (B) or cholesteryl-oleate (C) as the substrate. Each point represents the mean $\pm$ SE of six separate experiments.

な HSL が出現するようになるが、それは事実ではない。活性な HSL は、ホルモンを作用させなくても脂肪細胞の中にもともと存在しているのである。

脂肪細胞には、活性な HSL が存在し、カテコールアミンを作用させると脂肪分解は促進するが、HSL 活性は変動していないということになると、カテコールアミンは油滴と HSL の結合を促進することによって脂肪分解を高めていると考えざるを得ない。Egan らは¹⁶⁾ イソプロテレノールを脂肪細胞に作用させた時、HSL と油滴との結合が高まることを見出しているが、我々も、ノルエピネフリンが HSL と油滴との結合を促進することを確認している。つまり、カテコールアミンは、HSL の活性化ではなく、HSL の油滴との結合を高めることによって脂肪分解を促進しているのである。カテコールアミンの作用が HSL のリン酸化に伴う活性化ではないということになると、これまで cyclic AMP 説で説明されてきた β ブロッカーやインスリンによる脂肪分解の阻害も再検討せざるを得ないことになる。プロプラノロールなどの β ブロッカーは、カテコールアミンの脂肪細胞膜上の受容体との結合を阻害することを介して、cyclic AMP を低下させ、ひいては HSL の活性化を阻害することによって脂肪分解を抑制すると説明されてきた。確かにプロプラノロールはノルエピネフリンによる脂肪分解を抑制するが、HSL 活性の低下は認められないのである (Fig. 4)。つまり、プロプラノロールによる脂肪分解の抑制は、HSL の活性低下ではなく、恐らく HSL と油滴との結合を阻害することによって引き起こされていると推測されるのである。

脂肪分解を抑制するインスリンの作用も、このホルモンがホスホジエステラーゼを活性化し、cyclic AMP を分解し、HSL の活性化を阻害することによって発現すると説明されてきた¹⁵⁾。しかし不思議なことに、インスリンによって HSL 活性が低下することを確認した実験はないのである。

ノルエピネフリンとともにインスリンを脂肪細胞に作用させると、脂肪分解は確かに阻害される (Fig. 5)。一方、HSL 活性は45分の incubation までは、有意な低下はみられない。しかし、60分の incubation では有意な低下が認められる。それにしても、60分の incubation でみられる HSL 活性の低下は、13.7% であるのに、脂肪分解活性の抑制は70% である。HSL 活性の低下で脂肪分解の阻害を説明することはできない。HSL 活性以外の仕組みを考えざるを得ない。恐らくインスリンの場合も、HSL と油滴との結合の阻害が主な作用機序だと思われる。

ACTH の脂肪分解促進作用やそれを阻害するインスリンの作用も Cyclic AMP 説で説明されている^{17)~19)}。

脂肪細胞の膜上にある受容体に ACTH が結合すると、

アデニル酸シクラーゼが活性化され、cyclic AMP が上昇する。この cyclic AMP によって A-キナーゼが活性化され、次にこの A-キナーゼによって HSL がリン酸化され、活性型になるというのである。また、インスリンはホスホジエステラーゼを活性化し、cyclic AMP を分解することで、脂肪分解を阻害すると説明されている。しかし、ACTH の場合も、脂肪分解活性と HSL 活性を同時に比較した報告は皆無である。Table 2 はそれを行った成績である。脂肪細胞を ACTH やインスリンの存在下あるいは、非存在下で60分 incubate (37°C) し、メジウムに遊離されたグリセリンを測定して、脂肪分解活性とし、細胞から HSL 画分を調整し、HSL 活性をトリオレインまたは cholesteryl oleate を基質にして測定したものである。

脂肪分解 (Lipolysis) は、ACTH の添加によって680% 上昇する。一方、HSL 活性はトリオレインを基質にした場合には変化せず、cholesteryl oleate を基質にした時

Fig. 4 Relationship between Norepinephrine-sensitive Lipolysis and HSL Activity: Effect of Propranolol. The lipolysis and lipase activity were examined in the presence of NE (0.1 μ g/ml), and each fat cell fraction was incubated in the presence (●, ▲) or absence (○, △) of propranolol (10^{-4} M). Lipolysis was estimated by determination of glycerol release (○, ●), while HSL activity was estimated using triolein (△, ▲), as the substrate. Each point represents the mean $\pm$ SE of six separate experiments.

Fig. 5 Relationship between Norepinephrine-sensitive Lipolysis and HSL Activity: Effect of Insulin. The lipolysis and lipase activity were examined in the presence of NE (0.1 μ g/ml), and each fat cell fraction was incubated in the presence (●, ▲) or absence (○, △) of insulin (10^{-8} M). Lipolysis was estimated by determination of glycerol release (○, ●), while HSL activity was estimated using triolein (△, ▲) as the substrate. Each point represents the mean $\pm$ SE of six separate experiments. * $P < 0.05$ vs corresponding value with insulin.

には、14%上昇する。680%という脂肪分解の上昇をHSL活性で説明することはできない。つまり、HSLの活性化を前提とする cyclic AMP 説では説明できないのである。ACTHによる脂肪分解活性は、インスリンに

よって79%阻害される。ところが、cholesteryl oleateを基質にしたHSL活性は、インスリンによって低下せず、トリオレインを基質にした場合には14%の低下がみられる。しかし、いずれにしても、インスリンによる79%の阻害をHSL活性の低下で説明することはできない。つまり、ACTHの脂肪分解もカテコールアミンと同様に、HSL活性の増減で説明することはできないのである。HSL活性以外、恐らく、HSLと油滴との結合の増減によってのみ説明可能な現象だと思われる。ところで、脂肪分解活性の増減をHSL活性で説明できないにしても、インスリンによってわずかではあるが有意に減少したりACTHによって増加するのはなぜだろうか。これは、cyclic AMP説で予想しているように、HSLのリン酸化の増減によるものと思われる。HSLのリン酸化によってその活性は20~50%上昇する。但し、この上昇は基質にレシチンを含まない人工基質を用いた場合にだけみられる現象である。その表面にレシチンの単層膜をもつ脂肪細胞の油滴を基質にした時には、HSLのリン酸化はその活性を上昇させない³⁰⁾。つまり、HSLのリン酸化に伴う活性上昇は、人工基質を用いた場合にみられる現象であり、脂肪細胞内の油滴の分解に対しては何の影響も与えないのである。カテコールアミンやACTHによってHSLのリン酸化が起これ、インスリンによってそのリン酸化が阻害されることは事実である。しかし、HSLのリン酸化が脂肪細胞内の油滴の分解とは何の関係もないということになると、HSLのリン酸化とは別に、ホルモンの作用機序を求めざるを得ないのである。アラビアゴムでエマルジョンにしたトリオレイン等、レシチンを含まない人工基質を用いると、100あったHSL活性がHSLのリン酸化によって120~150に上昇する。cyclic AMP説を信じる研究者は上昇した20~50の活性のみが脂肪分解を行うのであって、もともとあった100のHSLは脂肪分解に関与していないと判断したのである。ホルモンを作用させなければ脂肪分解が起これないという事実（従ってホルモンがない

Table 2 Relationship between ACTH-sensitive Lipolysis and Hormone-sensitive Lipase (HSL) Activity.

Additions	Lipolysis (glycerol μ mol/ml packed cells/h)	HSL activity (oleic acid μ mol/ml packed cells/h)	
		triolein hydrolyzing	cholesteryl-oleate hydrolyzing
None	0.20 $\pm$ 0.01	1.24 $\pm$ 0.08	0.79 $\pm$ 0.03
ACTH	1.56 $\pm$ 0.06	1.38 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.02
ACTH + insulin (10^{-6} M)	0.32 $\pm$ 0.01	1.18 $\pm$ 0.06	0.92 $\pm$ 0.02

ACTH concentration was 1 μ g/ml. HSL activity was estimated with triolein or cholesteryl-oleate as a substrate. * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$

時に存在する HSL は脂肪分解に関与しない) と、ホルモンによって HSL のリン酸化が起こるという事実 (ホルモンによって脂肪分解と HSL のリン酸化が同時に起こる) がその根拠である。このように考えた背景には、HSL と油滴の結合は自由に起こるのであって分解反応を律速する要因ではないという思い込みがあったように思われる。しかし、糖やアミノ酸等、水溶性の基質とは異なり、水に不溶の脂肪の場合、その界面にレシチンがあるとリパーゼは界面に接触できなくなるという一般的な性質が知られている²¹⁾。

HSL の場合も例外ではない。脂肪細胞から調整した油滴と HSL から成る無細胞系で、incubate しても油滴の分解は起こらないが、油滴表面のレシチンをホスホリパーゼ C で処理したり、油滴にアラビアゴムを加え、超音波処理して油滴界面の面積を広げレシチン濃度を低下させると HSL による脂肪分解が起こるのである²²⁾。脂肪細胞にもともとある 100 の HSL は、活性がなかったのではなく、活性はあっても油滴との結合ができなかったために、脂肪分解を起こすことができなかったのである。ホルモンによる脂肪分解に関し、cyclic AMP 説を信じた研究者は脂肪細胞における脂肪分解の律速因子が、HSL の活性ではなく、HSL と油滴との結合であることに気付かなかったのである。

ところで、Fig. 5 や Table 2 の成績で、ホルモンによって HSL 活性が増減しているが、これは、レシチンを含まない人工基質を用いているので、HSL のリン酸化の度合いが反映されているのである。脂肪分解の増減に比べて HSL の変動が少ないことと、HSL のリン酸化が生理的意義を持ち得ないことをふまえてこのような成績を評価する必要がある。

ホルモンによる脂肪分解の促進やその抑制が、HSL 活性ではなく、HSL と油滴との結合の度合いによって調節されているということになると、その機序はどのようなものであろうか。はっきりしていることは、結合をコントロールする主役は、HSL ではなく油滴であるということである。超音波処理して、油滴の構造を破壊すると結合は促進する²²⁾。

また、油滴界面のリン脂質やタンパク質が関与していると思われる²³⁾。というのは、油滴をホスホリパーゼ C やトリプシン、キモトリプシンで処理すると、カテコールアミンの作用が消失するからである。ホルモンによって引き起こされる油滴のどのような変化が HSL の結合をコントロールしているかを明らかにするのが今後の課題である。

4 おわりに

肥満抑制は、生活習慣病の予防にとって大変重要な課題である。脂肪の合成が分解を上回ることによって肥満

は発症する。したがって、まず脂肪の合成を抑える必要がある。脂肪合成におけるグルコース経路を抑制するポイントは2つある。1つはダイエットにより糖の摂取を減らすことである。もう1つは、糖の吸収を遅らせることである。同量の糖を摂取しても、糖の吸収が遅れると血糖の上昇が少なく、インスリンの分泌が減少するのである。血糖が 100 mg/dl から 200 mg/dl に上がると、血中インスリン濃度は 10 倍にも高まる。時間をかけてゆっくり食べる。米を粉にするのではなく御飯として食べることによって、アミラーゼが作用し難くなり、澱粉の吸収が遅れる。白砂糖よりもグルコースの腸管吸収を抑制するフェニルグルコシドを含む黒砂糖を選ぶ²⁴⁾等といった対応が考えられる。

グルコース経路とリポタンパク経路を比べてみると、前者における血糖はインスリンをはじめ、カテコールアミン、グルカゴン、ACTH 等、多くのホルモンによってコントロールされている。

一方、後者におけるカイロミクロンについては、これを直接コントロールするホルモンは知られていない。血管壁に固定されているリポタンパクリパーゼを介して、インスリンが作用する程度である。つまり、肥満の原因となる両経路のうち、ダイエットを通じてコントロールしなければならないのは、グルコース経路よりもリポタンパク経路ではないかと推測されるのである。

戦後、日本人の食事に占める脂肪の割合が増えるのに比例して肥満が増加したという事実は、この推測を裏付けるものである。食事由来のカイロミクロンの運命は大きく2つに分けられる。1つは、筋肉でその脂肪酸部分が炭酸ガスと水にまで分解され、体外に排出される運命である。もう1つは、脂肪細胞に蓄積し、肥満を引き起こしたり、肝臓にたまり、脂肪肝を発症させるものである。カイロミクロンが筋肉の処理能力を超えて上昇すれば、肥満や脂肪肝の危険にさらされることになるのである。そこで、リポタンパク経路についても2つのポイントが考えられることになる。1つは脂肪の摂取を減らすこと、2つめは脂肪の腸管吸収を遅らせ、筋肉の処理能力を上回るカイロミクロンを血液中に出現させないようにすることである。食事での脂肪の腸管吸収を遅らせる方法としては、膵リパーゼによる脂肪分解の阻害²⁵⁾、脂肪分解物である β -モノグリセリド²⁶⁾ や、脂肪酸の吸収阻害等が考えられる。最近我々は、サケ頭部由来のコンドロイチン硫酸が膵リパーゼの作用を阻害するだけでなく、脂肪酸の腸管吸収を阻害して、高脂肪食によって誘導された肥満を予防することを明らかにしている。

肥満を予防する機能物質については、次の機会にゆずりたいと思うが、今回は脂肪の合成と分解にかかわるホルモンの作用機序を中心に述べることにした。というのは、シグナルトランスダクションを中心に展開されてい

る現在のホルモン研究に危惧を感じているからである。ホルモン研究の目的は、その生理作用の解明である。したがって、ホルモンによって、あるシグナルが動いた場合、生理作用と関係のある動きなのか否かを常に検証する必要がある。cyclic AMP がカテコールアミンのシグナルと云われて久しい。しかし、カテコールアミンのホスホリラーゼ活性化のシグナルは、cyclic AMP ではなく、カルシウムであることが証明されている²⁷⁾、このホルモンの脂肪分解促進作用も cyclic AMP が関与しているのかどうか、ますます疑わしくなっているのは、今回述べた通りである。cyclic AMP に続いて、ジアシルグリセリン、チロシンリン酸化タンパク、ホスファチジルイノシトールリン酸等、シグナルは次々に登場するが、目的とする生理作用を軽視するという風潮に危惧を感じているのは、私だけであらうか。

(受付: 1999年4月8日, 受理: 1999年5月15日)

文 献

- 徳永勝人, 肥満研究, **4**, 277 (1998).
- M. Suzuki, H. Okuda, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **27**, 595 (1981).
- S.W. Cushman, L.J. Wardzala, *J. Biol. Chem.*, **255**, 4758, (1980).
- G.D. Holman, I.J. Korka, A.E. Clark, C.J. Flower, J. Saltis, D. Habberfield, I.A. Simpson, S.W. Cushman, *J. Biol. Chem.*, **265**, 18172 (1990).
- M. Kasuga, F. Karlsson, C.R. Hakn, *Science*, **215**, 185 (1982).
- X.J. Sun, *Nature*, **352**, 73 (1991).
- K. Kanai, K. Ito, M. Todaka, H. Hayashi, S. Kamohara, K. Ishii, T. Okuda, O. Hazeki, M. Ui, Y. Ebina, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **19**, 762 (1993).
- K. Sekiya, T. Yamauchi, M. Kubo, S. Kimura, H. Okuda, *Biomedical Research*, **10**, 191 (1989).
- P. Cuatrecasas, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **68**, 1264 (1971).
- T. Yamanouchi, K. Sekiya, H. Okuda, S. Kimura, *Agressologie*, **32**, 115 (1991).
- 高久武司, 奥田拓道, 前田信治, 日本栄養・食糧学会誌, **45**, 523 (1992).
- 亀田健治, 愛媛医学, **16**, 393 (1997).
- P. Stralfors, P. Björgell, P. Belfrage, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **81**, 3317 (1984).
- H. Okuda, C. Morimoto, T. Tsujita, *J. Biochem.*, **119**, 852 (1996).
- T. Rahn, M. Ridderstrale, H. Tormqvist, V. Mahganiello, G. Fredrikson, P. Belfrage, E. Degerman, *FEBS Lett.*, **350**, 314 (1994).
- J.J. Egan, A.S. Greenberg, M.K. Chang, S.A. Wek, M.C. Jr. Moos, C. Londos, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **89**, 8537 (1992).
- T.R. Soderling, J.D. Corbin, C.R. Park, *J. Biol. Chem.*, **248**, 1822 (1973).
- E. Degerman, C.J. Smith, H. Tornqvist, V. Vasta, P. Belfrage, V.C. Manganiello, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **87**, 533 (1990).
- V.C. Manganiello, F. Murad, M. Vaughan, *J. Biol. Chem.*, **246**, 2195 (1971).
- H. Okuda, C. Morimoto, T. Tsujita, *J. Lipid Res.*, **35**, 1267 (1994).
- T. Tsujita, J.M. Muderkwa, H.L. Brockman, *J. Biol. Chem.*, **264**, 8612 (1989).
- H. Okuda, C. Morimoto, T. Tsujita, *J. Lipid Res.*, **35**, 36 (1994).
- C. Morimoto, T. Tsujita, H. Okuda, *Biochem. Med. Metab. Biol.*, **44**, 126 (1990).
- Y. Kimura, H. Okuda, N. Shoji, T. Takemoto, S. Arichi, *Planta Medica*, **50**, 469 (1984).
- L.K. Han, Y. Kimura, H. Okuda, *Int. J. Obesity*, **23**, 174 (1999).
- 韓立坤, 李京, 森本千恵, 奥田拓道, 日本体質学会誌, **60**, 48 (1998).
- N.J. Hutson, F.T. Brumley, F.D. Assimacopoulos, S.C. Harper, J.H. Exton, *J. Biol. Chem.*, **251**, 5200 (1976).

[総説]

共役リノール酸の機能と代謝

池田 郁男

九州大学大学院生物資源環境科学研究科栄養化学研究室

(〒 812-8581 福岡県福岡市東区箱崎 6-10-1)

共役リノール酸 (conjugated linoleic acid, CLA) は、発がん抑制作用をはじめとして、動脈硬化および糖尿病の予防、また、アレルギーの抑制、体脂肪低下および骨増強作用など現代人の抱える多くの健康問題を改善する可能性が指摘されている。CLA は反芻胃中の微生物によりリノール酸から合成されることから、ウシやヒツジなど反芻動物の肉や乳製品に比較的多く含まれる。従って、ヒトは従来からこの脂肪酸を摂取してきた。また、ラットを用いた研究では過剰量を長期間摂取しても安全性に問題は認められていない。従って、CLA はヒトでの有効性が確かめられれば、生活習慣病予防に極めて有効な食品成分となる可能性がある。今後は、作用機作の解明、ヒトでの有効性および多量摂取時の安全性などの検討が必要である。

(連絡者：池田郁男) Vol.48, No.10, 981 (1999)

[総説]

脂肪細胞、脂肪の合成と分解のメカニズム

奥田 拓道

愛媛大学医学部医化学第二

(〒 791-0295 愛媛県温泉郡重信町志津川)

脂肪細胞には、脂肪の合成と分解の代謝経路が存在する。脂肪合成には、グルコース経路とリポタンパク経路がある。グルコース経路については、現在広く信じられているインスリン受容体説の他に、我々の提唱する Na^+/H^+ チャネル説を紹介した。また、ヒトの脂肪細胞にも ATP-citrate lyase が存在するので、グルコースからの脂肪酸合成も可能なことを示した。リポタンパク経路は、毛細血管内皮細胞に固定されたりリポタンパクリパーゼによって、カイロミクロンや VLDL の脂肪部分が分解され、生じた脂肪酸が細胞内に取り込まれ、脂肪に合成される経路である。合成された脂肪は小胞の二重層の内部に蓄積され、その容量を増す。したがって、生じた油滴の表面は、小胞膜を形成するリン脂質やタンパク質の単層膜で覆われている。カテコールアミンや ACTH による脂肪分解反応の促進はサイクリック AMP $\rightarrow$ タンパクキナーゼ $\rightarrow$ ホルモン感性リパーゼのリン酸化による活性化といういわゆるサイクリック AMP 説で説明されている。しかし調べてみると、脂肪細胞内には、ホルモンを作用させない状態でも大量のリパーゼが存在し、ホルモンによって脂肪分解が促進したり阻害されたりしても、このリパーゼの活性は変動しない。脂肪分解反応は、リパーゼ活性の増減ではなく、リパーゼと油滴との接触の程度によって調節されているのではないかという新しい提言をめぐって議論した。

(連絡者：奥田拓道) Vol.48, No.10, 989 (1999)