特 集

「異所性脂肪—第3の脂肪」

異所性脂肪とインスリン抵抗性

田村 好史^{1), 2), 3)}, 田端 宏樹¹⁾, 寛 佐織¹⁾, 大塚 光¹⁾

異所性脂肪, インスリン抵抗性, 運動

I インスリン抵抗性が発生する原因と異所性脂肪蓄積 (図 1)

インスリン抵抗性は主に肥満により生じる。肥満とインスリン抵抗性を結びつけるメカニズムとして、現在までさまざまな仮説が提唱されてきたが、近年ではインターロイキンなどのアディポサイトカイン分泌や炎症の重要性が指摘されてきた。その一方で、最も古くから提唱された仮説の一つとして、脂肪組織からの遊離脂肪酸 (free fatty acid; FFA) の放出と肝臓・骨格筋への異所性脂肪としての蓄積が考えられている。肥満者では空腹時・食後における血中 FFA 濃度が高いが、その原因として、肥満に伴って大型化した脂肪細胞から、脂肪組織に貯めきれない脂質が FFA として放出されること (lipid spillover) が考えられている^{1)~3)}。脂肪の主な蓄積する臓器として皮下脂肪が重要であり、皮下脂肪に溜まりきらなくなった脂質が、内臓脂肪や肝臓・骨格筋に異所性脂肪として順に蓄積していくと考えられている^{4), 5)}。

これらの異所性脂肪の蓄積が一気に進んだのは proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) 法で細胞内の脂質量 (異所性脂肪) の測定が可能になってからである。MRS は一定の条件下で、ある物質がその特性によって決まる一定の周波数の電磁波を吸収する性質を利用して解析する方法である。Szczepaniak ら⁶⁾は、1999 年に ¹H-MRS で肝臓や骨格筋細胞内の脂質量を非侵襲的に独立して測定することができることを明らかにした。

図 1 異所性脂肪蓄積経路とインスリン抵抗性

この方法を用いて、細胞内脂質量と骨格筋のインスリン感受性の関連性がまず調査された。糖尿病の家族歴を持つ非肥満者 14 名において、MRS による骨格筋細胞内脂質 (intramyocellular lipid: IMCL) 量の測定と高インスリン正常血糖クランプ検査によるインスリン感受性の測定が行われ、その相関関係が調査され、これらの両者には負の相関があることが示された⁷⁾。また、ヒトに対する高インスリン正常血糖クランプ中に脂肪乳剤とヘパリンを用いて血中 FFA 濃度を上昇させると、IMCL は時間依存性に有意に増加したのに伴い、インスリン感受性は有意に低下し、IMCL とグルコース注入率に負の相関を認めた⁸⁾。これらのことから、肥満によりインスリン抵抗性が惹起されるメカニズムとして、FFA が脂肪細胞から放出され、それが IMCL として骨格筋細胞内に蓄積することが関与している可能性が考えられる。

II IMCL がインスリン抵抗性を惹起するメカニズム

骨格筋細胞内に蓄積する脂質の大部分は中性脂肪である。しかしながら、中性脂肪そのものがインス

リン抵抗性を直接惹起しているというわけではなく、恐らく **diacylglycerol (DG)** が直接的な原因であると推測されている。細胞内に中性脂肪が存在すると、その時に生じる代謝産物として DG が増加する。たとえば、げっ歯類において、FFA を静脈内投与すると、骨格筋におけるインスリン抵抗性が惹起されるが、それと同時に細胞内の DG の増加、セリン/スレオニンキナーゼであるプロテインキナーゼ C (PKC)- θ の活性化と **insulin receptor substrate (IRS)-1** のセリン残基のリン酸化が観察される。IRS-1 はこのリン酸化により、インスリン刺激によるチロシン残基のリン酸化が抑制され、これが IMCL 蓄積によるインスリン抵抗性発生のメカニズムの一つであると推測されている^{9), 10)}。実際に、PKC- θ ノックアウトマウスでは急性の FFA 負荷による骨格筋のインスリン抵抗性が認められない¹¹⁾。

これらをまとめると、肥満や脂肪細胞に対するインスリンの作用不足が起点となり、**lipid spillover** が生じ、持続的な高 FFA 血症が IMCL の蓄積を引き起こす。この細胞内での **triacylglycerol (TG)** 蓄積は PKC の活性化作用を有する DG の相対的増加を導き、PKC を活性化する。活性化した PKC は直接的に IRS-1 のセリン残基をリン酸化し、インスリンシグナル伝達の不全、インスリン抵抗性に結びつくと推測される。

Ⅲ 非肥満者におけるインスリン抵抗性 (図 1)

これらの仮説を元に考えると、脂肪が脂肪組織に貯めることができない肥満のない脂肪萎縮症患者において、**lipid spillover** とともに異所性脂肪蓄積と強いインスリン抵抗性を認めることは、肥満がインスリン抵抗性をもたらすわけではなく、**lipid spillover** が本質的な原因であることを示唆している。この点に関して、インスリン抵抗性は非肥満者でも発生することが知られている。実際に、生活習慣病になるアジア人の多くは非肥満 (体格指数 (BMI) 25 kg/m^2 未満) であるが¹²⁾、非肥満者においても、特に骨格筋インスリン抵抗性が代謝疾患と密接に関連することが明らかとなっている¹³⁾。この原因として、欧米人などと比較しアジア人では皮下脂肪に脂肪を十分に貯蔵できず、容易に **lipid spillover** が生じることが示唆されてきた^{14), 15)}。また、アジア人では肝臓や骨格筋における異所性脂肪の燃焼を促進すると考えられている血中のアディポネクチン濃度が低く、それにより異所性脂肪蓄積やインスリン抵抗性が生じやすい可能性も示唆されている。

われわれの研究グループは非肥満の日本人男性に

おける脂肪組織の機能とその意義を明らかにするために、BMI が正常範囲内の日本人男性を対象とした調査を行った。その結果、非肥満の日本人で健康な人でも **lipid spillover** を生じているような「脂肪組織インスリン感受性」が低下しているような人が多く存在し、そのような人では骨格筋インスリン抵抗性や肝脂肪蓄積をきたしていることが明らかとなった^{16), 17)}。また、最近になって、非肥満日本人男性において、脂肪組織インスリン感受性が高ければ、低アディポネクチン血症による代謝障害がほとんど観察されないが、脂肪組織インスリン感受性が低い人では、アディポネクチンの血中濃度が高くて骨格筋インスリン抵抗性や軽度の高中性脂肪血症、肝脂肪蓄積といった代謝異常をきたしていること、アディポネクチンが低下している場合には、さらにそれらの代謝障害が顕著となること、が明らかとなった¹⁸⁾。

また、その一方で骨格筋インスリン抵抗性と関連する因子として、体力レベルが低いこと、身体活動量が少ないこと、脂肪摂取量が多いこと、などが抽出された¹³⁾。現在までの研究から、高脂肪食や不活動が脂肪筋を蓄積させ、インスリン抵抗性を惹起する経路が示唆されている^{19), 20)}。さらに、骨格筋インスリン抵抗性があると、骨格筋に取り込まれるべきブドウ糖が取り込まれず、余剰となったブドウ糖が肝臓での *de novo* lipogenesis により中性脂肪合成へと回され^{21), 22)}、さらなる代謝疾患の合併に結びつくと考えられる²³⁾。

これらの知見をまとめると、肥満あるいは非肥満者の代謝障害のメカニズムとして、骨格筋インスリン抵抗性が重要な役割を担っており、その原因として、脂肪組織インスリン抵抗性による **lipid spillover**、運動不足、高脂肪食、低アディポネクチン血症が関連していることが示唆される (図 1)。

Ⅳ 痩せた女性における骨格筋量・インスリン抵抗性と糖代謝異常

近年、肥満だけではなく、女性の“痩せ” (体格指数: 18.5 kg/m^2 未満) が世界的に問題となってきた。特にわが国では、先進国の中で最も女性の痩せ傾向が進んでいる国の一つで、日本人女性の 8 人に 1 人、若い女性では 5 人に 1 人以上が“痩せ”と判定されている。痩せた人では太った人と同様に、糖尿病の発症リスクが高いことが報告されており²⁴⁾、今後、痩せ傾向が続くことは新たな疾患リスクになることが懸念される。特に、若い 20 歳台で痩せている人の率が高い世代では、将来的にその

図2 各世代における痩せた女性の割合の推移
国民栄養調査のデータから、女性を生まれ年ごとに7つの世代に分け、それぞれの世代が20～60歳台まで、痩せた人の割合が何パーセントで推移したかを調査した。これにより最近の20歳、60歳台では痩せ率が高まっていること、また、20歳台の痩せ率が高いことが、30歳台以降の痩せ率の高値と関連することがうかがえる（文献19より引用）。

痩せている人は標準体重者に比べて
● 体重が低く(7.2kg)、主に筋肉量が少ない(4.6kg)
● 身体活動量が23%少ない
● エネルギー摂取量が低い(-256kcal)
→「エネルギー低回転タイプ」

	標準体重の若年女性	痩せた若年女性	参考:米国の肥満者
年齢	22.6 歳	23.6 歳	19-34 歳
体格指数 (BMI)	20.3 kg/m ²	17.4 kg/m ²	>30kg/m ²
耐糖能異常者の割合	1.8 %	13.3 %	10.6 %

	痩せた若年女性 正常耐糖能	痩せた若年女性 耐糖能異常	参考:中年 耐糖能異常者
年齢	23.3 歳	23.7 歳	54 歳
体格指数 (BMI)	17.4 kg/m ²	17.5 kg/m ²	26.3 kg/m ²
インスリン分泌指数	1.6	0.7	~0.6
インスリン感受性指数	8.7	5.5	~6
脂肪組織インスリン抵抗性指数	3116.5	6382.6	
血中遊離脂肪酸濃度	669.5 mEq/L	1010.9 mEq/L	

文献^{21)~23)}より筆者作成

図3 痩せた若年女性の特徴

世代では痩せた人の比率が高くなることが示唆されており（図2）、今後ますます痩せた糖尿病を合併した高齢者が増加する可能性がある。しかしながら、なぜ痩せた女性は糖尿病になりやすいかについては不明な点が多く残されている。そこでわれわれは、痩せた女性（体格指数：16.0～18.5 kg/m²）を対象とした研究を行った（標準体重者56名、痩せ

た若年女性98名）、若い標準体重者に比べて、痩せた若年女性では耐糖能異常の割合が約7倍高いことが明らかになり（13.3% vs 1.8%）²⁵⁾、その率は米国の肥満者（10.6%）よりも高い率であった²⁶⁾（図3）。また、痩せた若年女性の特徴として、エネルギー摂取量が少なく、身体活動量が低く、筋肉量が少ないことが明らかとなり、「エネルギー低回転タ

§ $P < 0.0001$, † $P < 0.03$ (vs. baseline) # $P < 0.03$ (diet alone vs. diet plus exercise)

図4 食事・運動療法によるIMCLとインスリン感受性の変化

イプ」といえるようなフェノタイプであった。次に、痩せた若年女性の耐糖能異常者の特徴を詳しく解析したところ、インスリン分泌が低下しているだけでなく、主に肥満者の特徴とされてきた脂肪組織インスリン抵抗性・lipid spilloverや骨格筋インスリン抵抗性も中年肥満の耐糖能異常者と同程度生じていることが明らかとなった²⁷⁾(図3)。また、耐糖能異常者では、体力レベルが低い、糖質からのエネルギーの摂取割合が低く、脂質からの摂取割合が高い、ということが明らかとなった。

これらのことをまとめると、痩せ型の糖代謝異常はインスリン分泌障害が主体でインスリン抵抗性はあまり関係しないと考えられてきたが、これらの研究は、痩せた若年女性における耐糖能異常者は、肥満者と同様にインスリン抵抗性や脂肪組織障害やlipid spilloverがある可能性を世界ではじめて明らかとした。インスリン抵抗性と関連する因子として、非肥満男性で認めたのと同様に、身体活動量や体力レベルの低下、高脂質摂取などが関連していた。

V 異所性脂肪・インスリン抵抗性に対する食事・運動療法の効果

有酸素運動が代謝疾患を改善させるエビデンスは多くあるが、そのメカニズムとして、代謝疾患の病態的基盤として骨格筋インスリン抵抗性が重要であり、有酸素運動がそれを改善させるからであると考えられる。これに関して、われわれは、2型糖尿病における食事、運動療法の異所性脂肪蓄積やインスリン抵抗性に対する効果について検討した。2週間の糖尿病教育入院となった2型糖尿病患者14名を食事療法単独または、食事+運動療法により加療を

行う2群に分け、入院前後に¹H-MRSによりIMCL、肝内脂質(IHL; intrahepatic lipid)を定量評価し、同時に高インスリン正常血糖クランプに経口糖負荷を組み合わせて、末梢インスリン感受性、肝糖取り込み率を測定した²⁸⁾。介入による体重の変化は有意ではあるが、2%程度と両群とも軽度であった。IHLは、両群ともにほぼ同等に約30%減少し、それに伴って肝糖取り込みは増加した。また、IMCLや骨格筋インスリン抵抗性は食事療法での改善を認めなかったが、食事療法に運動療法を加えるとIMCLの減少とともに、骨格筋インスリン抵抗性の改善を認め(図4)、介入中の身体活動量の増加とIMCLの減少の間には相関を認めていた²⁸⁾。実際に有酸素運動前後にIMCLを計測すると、IMCLは減少する²⁹⁾。

これらのことから、短期間の2型糖尿病への介入において、食事療法は主にIHLを減少させ肝糖取り込みを改善し、有酸素運動はIMCLを消費して減少させ、骨格筋インスリン抵抗性を改善させうることが示唆された。

文献

- Samuel VT, Shulman GI : The pathogenesis of insulin resistance : integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 126 : 12-22, 2016
- Ebbert JO, Jensen MD : Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients* 5 : 498-508, 2013
- Søndergaard E, Espinosa De Ycaza AE, Morgan-Bathke M et al. : How to Measure Adipose Tissue Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 102 : 1193-1199, 2017
- Rattarasarn C : Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk

- factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte* 7 : 71-80, 2018
- 5) Cuthbertson DJ, Steele T, Wilding JP et al. : What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *Int J Obes (Lond)* 41 : 853-865, 2017
- 6) Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F et al. : Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy : validation in vivo. *Am J Physiol* 276 : E977-989, 1999
- 7) Jacob S, Machann J, Rett K et al. : Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 48 : 1113-1119, 1999
- 8) Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K et al. : Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 50 : 2579-2584, 2001
- 9) Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F et al. : Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B α . *Diabetes* 51 : 2005-2011, 2002
- 10) Petersen KF, Shulman GI : Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90 : 11G-18G, 2002
- 11) Kim JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ et al. : PKC- θ knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 114 : 823-827, 2004
- 12) World-Health-Organization : The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment. Sydney : Health Communications Australia, 2000
- 13) Takeno K, Tamura Y, Kawaguchi M et al. : Relation between insulin sensitivity and metabolic abnormalities in Japanese men with BMI of 23-25kg/m². *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 3676-3684, 2016
- 14) Nazare JA, Smith JD, Borel AL et al. : Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile : the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr* 96 : 714-726, 2012
- 15) Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C et al. : Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism* 58 : 1200-1207, 2009
- 16) Sugimoto D, Tamura Y, Takeno K et al. : Clinical Features of Nonobese, Apparently Healthy, Japanese Men With Reduced Adipose Tissue Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 104 : 2325-2333, 2019
- 17) Kadowaki S, Tamura Y, Someya Y et al. : Fatty Liver Has Stronger Association With Insulin Resistance Than Visceral Fat Accumulation in Nonobese Japanese Men. *J Endocr Soc* 3 : 1409-1416, 2019
- 18) Kiya M, Tamura Y, Takeno K et al. : Adipose tissue insulin resistance and decreased adiponectin are correlated with metabolic abnormalities in non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 106 : e2228-e2238, 2021
- 19) Sakurai Y, Tamura Y, Takeno K et al. : Determinants of intramyocellular lipid accumulation after dietary fat loading in non-obese men. *J Diabetes Investig* 2 : 310-317, 2011
- 20) Kakehi S, Tamura Y, Takeno K et al. : Increased intramyocellular lipid/impaired insulin sensitivity is associated with altered lipid metabolic genes in muscle of high responders to a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310 : E32-40, 2016
- 21) Rabol R, Petersen KF, Dufour S et al. : Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 : 13705-13709, 2011
- 22) Flannery C, Dufour S, Rabol R et al. : Skeletal muscle insulin resistance promotes increased hepatic de novo lipogenesis, hyperlipidemia, and hepatic steatosis in the elderly. *Diabetes* 61 : 2711-2717, 2012
- 23) Tamura Y : Ectopic fat, insulin resistance and metabolic disease in non-obese Asians : investigating metabolic gradation. *Endocr J* 66 : 1-9, 2019
- 24) Tatsumi Y, Ohno Y, Morimoto A et al. : U-shaped relationship between body mass index and incidence of diabetes. *Diabetology International* 3 : 92-98, 2012
- 25) Sato M, Tamura Y, Nakagata T et al. : Prevalence and features of impaired glucose tolerance in young underweight Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab* 106 : e2053-e2062, 2021
- 26) Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB et al. : Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr* 174 : e194498, 2019
- 27) Moller JB, Pedersen M, Tanaka H et al. : Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians. *Diabetes Care* 37 : 796-804, 2014
- 28) Tamura Y, Tanaka Y, Sato F et al. : Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90 : 3191-3196, 2005
- 29) Krssak M, Petersen KF, Bergeron R et al. : Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man : a ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 748-754, 2000