

メタボリックシンドロームとアディポサイトカイン

西埼玉中央病院 成宮 学

1. メタボリックシンドローム

高コレステロール血症に対する対策がほぼ確立されてきた現在、メタボリックシンドロームは、心血管疾患の重要な予防ターゲットであり、生活習慣の乱れが関与する多くの病態を含むことから、多数の分野から注目されている。わが国でも2005年4月、独自の診断基準が発表された(表)。メタボリックシンドロームの診断は、表の診断基準に基づいて診断されるが、メタボリックシンドロームの診断を満たす有病者ならびに脂質異常、高血圧、高血糖のいずれか1つを満たす予備群が、40～74歳の男性の2人に1人、女性の5人に1人に達することが、2006年5月8日、厚生労働省の平成16年国民健康・栄養調査の結果から明らかとなった。同年齢層の有病者と予備軍は、およそ2,000万人存在することが推定され、環境の欧米化に伴いメタボリックシンドロームが国民の中に深く蔓延してきている。今回の調査は2004年11月、無作為に選んだ全国の20歳以上の男性1,549人、女性2,383人を対象に実施された。その結果、男女とも、40歳以上では、年齢の増加とともに有病者、予備軍の割合が増加する傾向がみられ、40歳～74歳の年齢層でみると、男性の25.7%が有病者で、予備軍をあわせると51.7%に達した。一方、女性では10.0%が有病者で、予備軍をあわせると19.6%に達した。

また、腹囲が基準を超えているものは、超えていないものに比べ、3つのリスクのうち2つ以上該当する割合がいずれの年代でも高く、内臓脂肪の蓄積と相関が高い腹囲とリスクの関係が、今回の調査の結果から裏付けられた。今回の結果の背景として、厚生労働省生活習慣病対策室は運動習

慣の減少と食生活の変化をあげている。それを裏付ける結果が同時に実施された調査で明らかとなった。調査の結果、1回30分以上の運動を週2回以上、1年以上続けている運動習慣のある成人は男性で30.9%、女性で25.8%と少なく、30～40歳代でみるとその割合はさらに低下して10%代にすぎなかった。また総エネルギー摂取量のうち、肉類など脂質からの摂取が25%以上の脂肪摂取過多のものが46.4%に達している。

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当) 女性 $\geq 90\text{cm}$
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセリド血症	$\geq 150\text{mg/dL}$
かつ/または	
低HDLコレステロール血症	$< 40\text{mg/dL}$
	男女とも
収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$
かつ/または	
拡張期血圧	$\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$
*CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。 *ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。 *メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。 *高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬物療法を受けている場合は、それぞれの項目に含める。	

表 メタボリックシンドロームの診断基準

2. アディポサイトカイン

①レプチン

1994年、Friedmanらは、遺伝性高度肥満マウスのob/obマウスから肥満遺伝子のob肥満遺伝子を発見した。翌1995年にはTartagliaらにより、その受容体Ob-Rの遺伝子がマウスの脳脈絡叢からクローニングされた。さらにこのob遺伝子のはたらきによって脂肪細胞からレプチンというホ

ルモンが合成・分泌されることが明らかとなった。そしてこのレプチンを ob/ob マウスに注射すると体重が減少することがわかった。レプチンは脳の視床下部にあるレプチン受容体と結合して満腹中枢を刺激して食欲を低下させ、交感神経を刺激して消費エネルギーを増加させ体重減少をもたらす。ob/ob マウスでは遺伝子変異があり正常なレプチンの合成ができないため肥満がもたらされる。

ヒトではこの ob 肥満遺伝子の異常に起因するレプチンの欠損による肥満の家系は全世界で数例しか発見されていない。肥満者ではレプチンの血中レプチン濃度が高値を示すことが多い。健常者では過食時には脂肪細胞から分泌されるレプチンにより満腹中枢が刺激され食欲を抑制するが、肥満者ではこのネガティブフィードバックが働かず、摂食の抑制が起らず余分な脂肪が蓄積してしまう。肥満者ではレプチンの作用不全が存在すると考えられている。

② TNF- α

これまで、脂肪細胞は飢餓に備えて過剰に摂取したエネルギーを脂肪として蓄える貯蔵庫と考えられてきたが、脂肪細胞は脂肪の貯蔵の調節をレプチンの働きにより行っていることが明らかとなり、ホルモン産生臓器としての脂肪組織に関心がもたれるようになった。その後、分子生物学の進歩に伴い脂肪細胞はレプチンのほかにもさまざまなサイトカインを分泌し、糖・脂質代謝を介してメタボリックシンドロームの病態に深く関与していることが明らかとなった。これらを総称してアディポサイトカインと呼ばれる。

Spiegelman は、脂肪細胞のサイトカインの 1 つである TNF (tumor necrosis factor) - α が肥満マウスで増加していることを明らかとした。TNF- α は、元来、炎症性サイトカインの 1 つとして知られているが、血中 TNF- α 濃度とインスリン抵抗性が相関することが報告され、このサイトカインが肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性に関与していることが明らかとなった。

③ PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)

メタボリックシンドロームの基本病態は、肝

臓・骨格筋・脂肪組織のインスリン抵抗性と血管内皮細胞系の炎症性障害である。そしてインスリン抵抗性に加えて、脂肪細胞由来の TNF- α IL-6 などの炎症性サイトカインの増加による易炎症性状態、VLDL - TG の刺激や脂肪細胞由来の血中 PAI-1 の増加による易血栓性状態がアテローム動脈硬化を促進し心血管系の障害を進展させる。

PAI-1 は フ イ ブ リ ン か ら の fibrinogen degradation product 生成を低下させ、線溶系活性を減少させ血栓形成傾向に傾かせる。内臓脂肪の増加に伴い肥大化した脂肪細胞は PAI-1 を分泌する。PAI-1 はメタボリックシンドロームにおける易血栓性状態の 1 つの要因となっている。

④ アディポネクチン

アディポネクチンは TNF- α などとは異なり脂肪細胞に特異的な分泌タンパクで、血中に 5 ~ 10 μ g/ml と高濃度で存在し、内臓脂肪の増加に伴い、PAI-1 などの他のアディポサイトカインが血中濃度の上昇をみるのとは逆に、低下する。正常者では血中アディポネクチン濃度と BMI との間には負の相関関係が認められるが、冠動脈疾患患者ではその相関はみられず低値を示す。アディポネクチンは、血管内皮系に作用し抗動脈硬化作用を示す。さらに血中アディポネクチン濃度とインスリン感受性とは正の相関関係が認められる。アディポネクチンはインスリン感受性を高め、糖代謝改善作用を示す。670 名のヒトゲノム解析にて 9 名のアディポネクチン遺伝子変異が見つかったが、9 名中 7 名が糖尿病、2 名が境界型で、6 名が狭心症ないし心筋梗塞であったという。また、果物や野菜に含まれるオスモチン様ペプチドはアディポネクチンに立体構造が類似し、アディポネクチン受容体に結合することがわかった。オスモチンは難消化性で、メタボリックシンドロームの治療薬としての可能性が期待されている。さらに最近の臨床疫学的研究の結果では、高穀物繊維摂取とマグネシウム摂取の増加は、血中アディポネクチンレベルの上昇との相関を認めたが、総食物繊維量、野菜ならびに果物の食物繊維量と血中アディポネクチン濃度との間には相関を認めない。