九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

生活習慣病の発症機構と治療戦略 ： 木を診て森を診よう！

小川, 佳宏
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野

https://doi.org/10.15017/1806137

出版情報：福岡醫學雜誌. 107 (11), pp.191-198, 2016-11-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

生活習慣病の発症機構と治療戦略～木を診て森も診よう！～

九州大学大学院医学研究院　病態制御内科学分野
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　分子内分泌代謝学分野

小　川　佳　宏

はじめに

メタボリックシンドロームの診断基準には内臓脂肪蓄積が必須項目として含まれており，これに空腹時高血糖・脂質異常症・血圧高値のうち２つ以上を合併するものと定義されている．内臓脂肪蓄積に伴って軽度でも糖脂質代謝障害あるいは血圧上昇が合併すると動脈硬化性疾患のリスクが高くなり，予防医学の観点から注目されている．病因論的にはメタボリックシンドロームの概念は，内臓脂肪蓄積を背景として耐糖能異常，脂質異常症，血圧上昇などの病態が並行して進展し，糖尿病，高血圧症，慢性腎臓病，動脈硬化症などの生活習慣病を発症するという流れを指摘したものであり（図 1），過栄養や運動不足により内臓脂肪組織にもたらされる代謝異常が，「臓器代謝ネットワーク」ともいうべき臓器連関の破綻により全身臓器に波及・拡大化すると考えることができる．

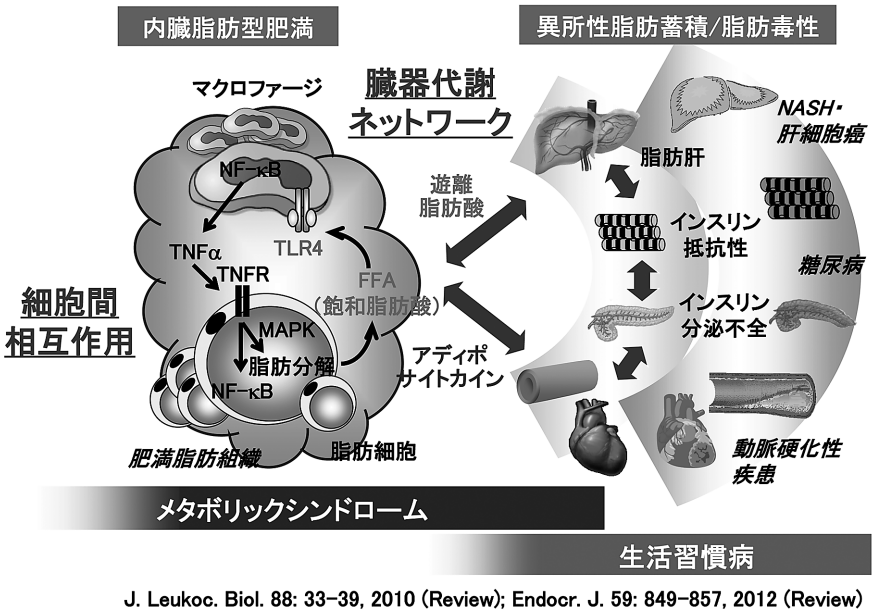
1. 肥満の脂肪組織における脂肪細胞とマクロファージの相互作用

肥満の脂肪組織では，脂肪の過剰蓄積による脂肪細胞の肥大化とともに血管新生，マクロファージやリンパ球などの炎症細胞の浸潤，間質の線維化，アディポカイン産生調節の破綻などのダイナミックな変化が認められる．これらの一連の変化は動脈硬化における血管壁リモデリングと酷似しており，「脂肪組織リモデリング」と呼ばれている（図 2）[1]．肥満の脂肪組織では，肥大化脂肪細胞において脂肪分解により放出される飽和脂肪酸が病原体センサーである Toll-like receptor 4（TLR4）を介して間質に存在するマクロファージを活性化すること，活性化されたマクロファージでは tumor necrosis factor-α（TNFα）の産生が亢進し，これが脂肪細胞において炎症を増悪・慢性化することが明らかになってきた（図 1）[2)3)]．脂肪組織では実質細胞である脂肪細胞と多くの間質細胞の相互作用により臓器局所の恒常性が維持されているが，過剰な脂肪蓄積により脂肪細胞が肥大化・機能不全に陥ると，脂肪細胞とマクロファージの相互作用にブレーキがかからずに悪循環に陥り，脂肪組織における炎症が収束せず遷延化・慢性化すると考えられる．マクロファージに由来する TNFα により肥大化脂肪細胞では脂肪分解とともに細胞死が誘導されるが，細胞死に陥った脂肪細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理するユニークな組織像として crown-like structures（CLS）（王冠様構造）が報告されている．CLS は過剰に脂肪を蓄積して機能不全に陥った肥大化脂肪細胞をマクロファージが貪食・処理する細胞間相互作用の場として位置付けられる（図 3）．

2. 脂肪組織における慢性炎症の分子機構と生理的・病態生理的意義

脂肪組織に浸潤したマクロファージにおいて飽和脂肪酸が TLR4 を活性化すると，結核菌の病原体センサーである macrophage-inducible C-type lectin（Mincle）の発現が誘導される[4]．Mincle の発現は CLS

Address correspondence : Yoshihiro Ogawa
Department of Medical and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : + 81-92-642-5275　Fax : + 81-92-642-5297
E-mail : yogawa@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp



J. Leukoc. Biol. 88: 33–39, 2010 (Review); Endocr. J. 59: 849–857, 2012 (Review)

図 1　メタボリックシンドロームの概念と生活習慣病

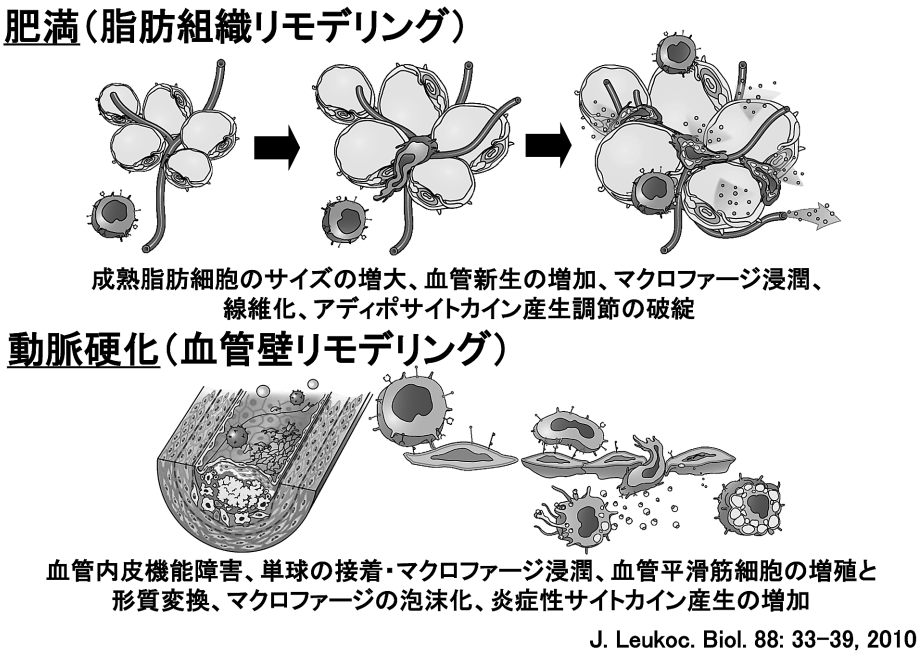


図 2　肥満と動脈硬化：組織リモデリング

を構成するマクロファージにほぼ限局しているが，細胞死に陥った肥大化脂肪細胞から放出する未知の細胞構成成分により活性化されると，transforming growth factor-β（TGFβ）の産生を促進し，CLS を起点として線維芽細胞が増殖・活性化される[5]．細胞死に対する組織修復反応として脂肪組織の器質化・線維化がもたらされると考えることができる（図 4）．

炎症の慢性化により線維化が増悪すると，脂肪組織に十分に脂肪を溜めることができなくなり，溢れ出た遊離脂肪酸は血液循環により肝臓や骨格筋などの非脂肪組織に運ばれて「異所性脂肪」として蓄積し，耐糖能異常や脂肪肝などの代謝異常を発症する．一方，Mincle を欠損するマウスでは，肥満の脂肪組織における CLS 形成が抑制されて炎症・線維化が軽減すると，脂肪細胞は細胞死に至ることなく肥大化し，過

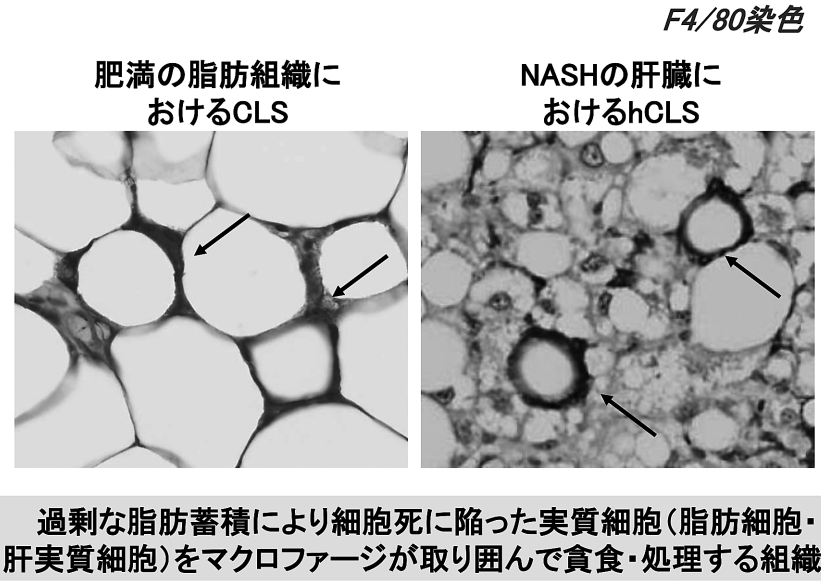


図 3　脂肪組織の CLS と肝臓の hCLS

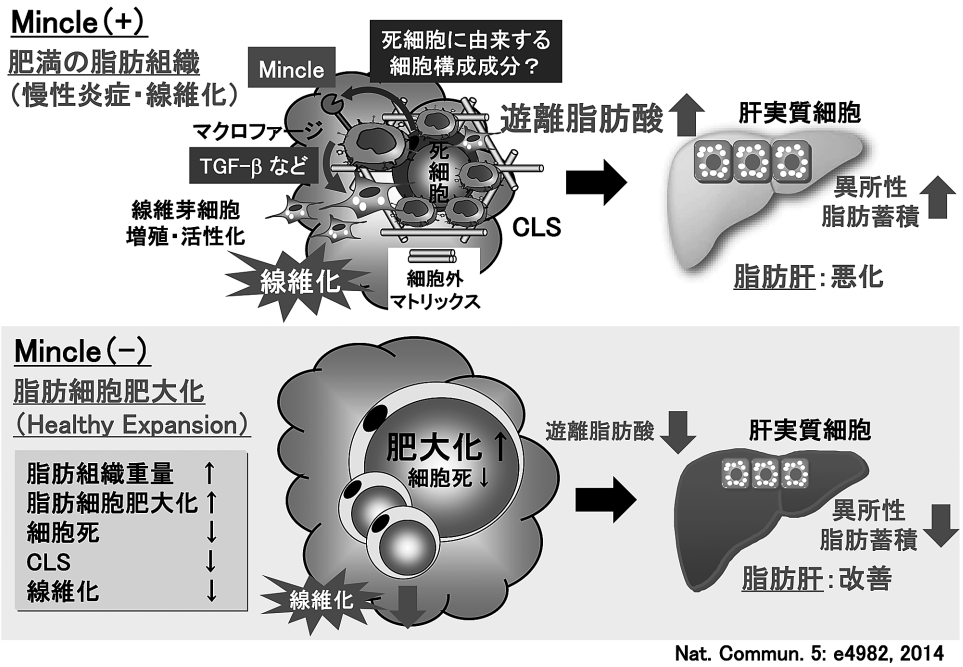


図 4　Mincle と「脂肪組織の Healthy Expansion」

剰の脂肪は本来の脂肪組織に溜まることになり，脂肪肝などの異所性脂肪蓄積は軽減する（図 4）[5]．脂肪細胞の肥大化にもかかわらず炎症所見や線維化が抑制された脂肪組織は，「脂肪組織の Healthy Expansion」ともいうべき状態であり，メタボリックシンドロームや生活習慣病における臨床的意義が注目されている．以上のように，グラム陰性菌や結核菌を認識する病原体センサーである TLR4 と Mincle は，肥満の脂肪組織の CLS において脂肪細胞より放出される飽和脂肪酸や細胞構成成分により活性化され，炎症の慢性化や線維化を誘導すると考えられる．様々なストレスにより傷害された実質細胞より放出される細胞構成成分によりマクロファージなどの間質細胞に発現する病原体センサーを介して誘導される炎症は，組織修復反応のような生理的炎症から臓器の機能不全をもたらす病的炎症まで幅広く含まれるため，「自然免疫」と対比して「自然炎症」と呼ばれることがある[6]．

3. 異所性脂肪蓄積疾患としての脂肪肝・NASH

アルコール多飲歴がないにもかかわらず発症する非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD : nonalcoholic fatty liver disease）は，代表的な異所性脂肪蓄積疾患であり，内臓脂肪型肥満，糖脂質代謝異常，インスリン抵抗性と深く関連するため，メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられている．NAFLD のうち肝実質細胞の壊死や炎症所見を伴う非アルコール性脂肪肝炎（NASH : nonalcoholic steatohepatitis）は進行性の慢性肝疾患であり，高頻度に肝硬変から肝臓癌を発症するため治療介入が必要である．日本人は肥満が軽度でも皮下脂肪蓄積に対して内臓脂肪蓄積あるいは異所性脂肪蓄積が相対的に多く，若年男性を中心に NASH の罹患率の増加が懸念されている．一方，NASH の確定診断には肝生検組織診断が必須であり，臨床現場における NASH の実態には不明な点が多い．

従来，特殊な飼料や薬剤を用いた肝線維化モデルが多数報告されているが，多くは肥満やインスリン抵抗性などの代謝異常を伴わず，ヒト NASH の炎症所見や線維化の組織像とは明らかに異なっている．このため，どのようにしてメタボリックシンドロームから脂肪肝，NASH を経て肝硬変，肝臓癌を発症するのかの詳細は不明である．我々は最近，中枢性摂食調節に関与するメラノコルチン 4 型受容体（MC4R : melanocortin-4 receptor）を欠損するマウスを高脂肪食により飼育し，ヒト NASH の病態に酷似したモデルマウス（NASH マウス）の開発に成功した（図 5）[7]．この NASH マウスでは，肥満の進展に伴う脂肪組織における慢性炎症により脂肪蓄積能が低下し，溢れ出た遊離脂肪酸が異所性脂肪として肝臓に蓄積して脂肪肝から NASH に肝病変が進展すると考えられている．

4. 線維化の起点としての CLS と hepatic CLS の病態生理的意義

NASH マウスの肝臓では，肥満の脂肪組織において認められる CLS と類似した組織学的特徴として，過剰な脂肪蓄積により風船様変性に陥った肝実質細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する組織像が認められる（hepatic CLS（hCLS））（図 3）[8]．hCLS は肝線維化に先行して出現し，周囲には活性化線維芽細胞の集積やコラーゲン線維の沈着が認められる．興味深いことに，hCLS の数は肝臓の線維化と良好な正の相関が認められ，NAFLD から NASH に進展する過程では，hCLS が慢性炎症の起点になって線維化を誘導することが示唆される（図 6）[8]．以上のように，肥満の脂肪組織と NASH の肝臓において認められる CLS と hCLS は，過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った実質細胞（脂肪細胞と肝実質細胞）とマクロファージや線維芽細胞などの間質細胞の相互作用の場となり，臓器局所において炎症が開始・慢性化して組織修復反応として器質化を誘導するが，炎症が収束せずに不適切に持続・増悪すると病的な線維化を経て各臓器の機能不全に至ると考えられる．

5. 臓器代謝ネットワークの臨床的意義

「脂肪組織の Healthy Expansion」により過剰なエネルギーを本来の脂肪組織に溜めさえすれば，異所性脂肪蓄積である脂肪肝や NASH を改善できる可能性がある．経口糖尿病薬である sodium-glucose transporter 2（SGLT2）阻害薬は，腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害して糸球体から濾過されたグルコースの再吸収を抑制するために血糖低下と体重減少が期待されている．我々は最近，糖尿病肥満マウスに SGLT2 阻害薬を投与することにより血糖値が減少するものの，代償的な摂餌量の増加により体脂肪量が増加して体重が減少しないこと，この「脂肪組織の Healthy Expansion」により脂肪肝が改善することを見出した（図 7）[9]．全身の恒常性維持機構である複雑かつ巧妙な臓器代謝ネットワークを上手く活用し，異所性脂肪が過剰に蓄積した肝臓から本来溜めるべき脂肪組織に脂肪の流れを制御することにより，生活習慣病の発症・進展を予防することができるのかも知れない．

おわりに

メタボリックシンドロームから様々な生活習慣病が顕在化する過程では，脂肪組織局所において細胞間

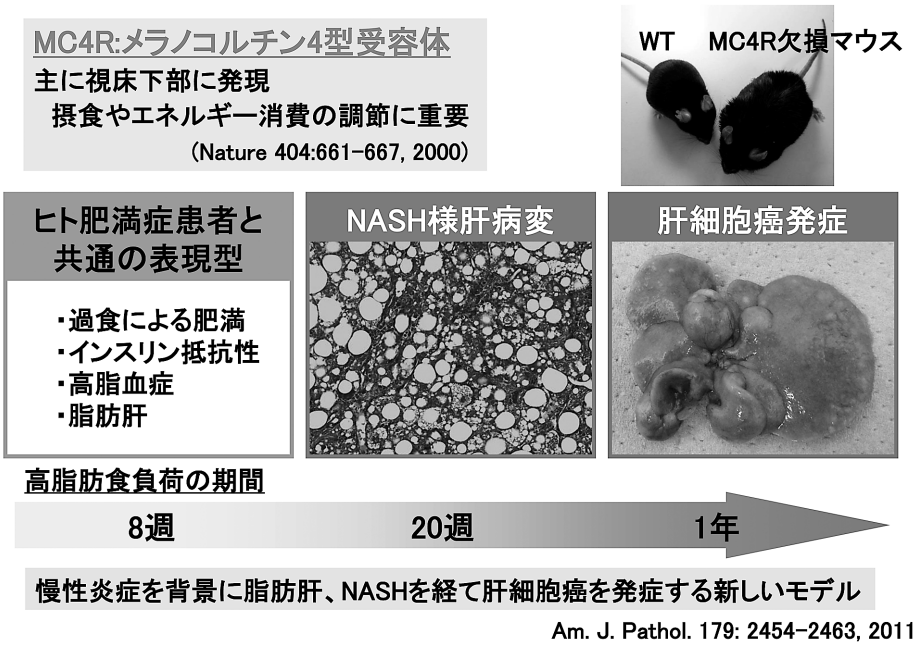


図 5　MC4R 欠損マウス―新しい NASH モデル

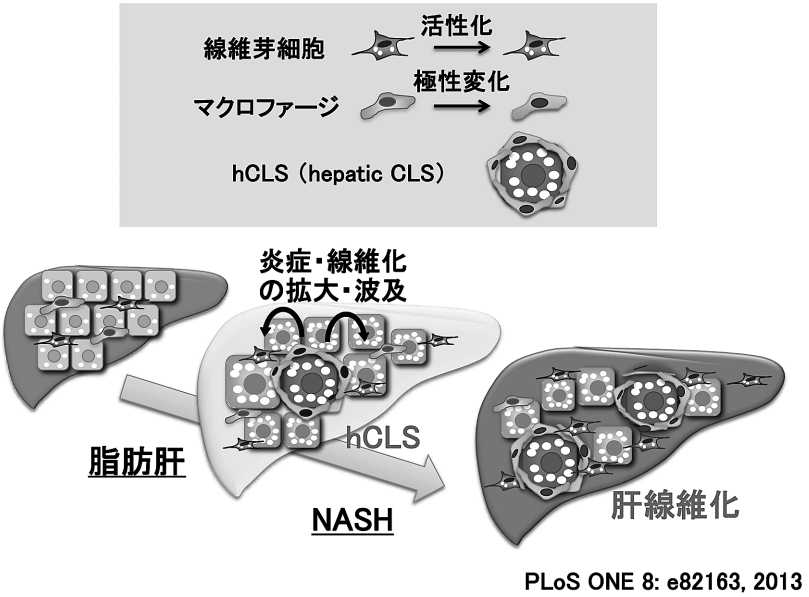


図 6　hCLS を起点として発症・進展する肝線維化

相互作用により誘導される炎症の慢性化や線維化が契機となり，臓器代謝ネットワークが破綻して全身の遠隔臓器に波及・拡大化する（図 1）．ホルモンをメディエータとする内分泌代謝系，主要な生体防御系である免疫炎症系，迅速な反応が特徴的な自律神経系は，時々刻々と変化する外的環境に対する主要な生体の恒常性維持機構である．我々は日々，様々なストレスに曝されており，これらの恒常性維持機構により健康な状態を維持しているが，内外のストレスの質・量の変化に適応し切れなくなると臓器機能に変調をきたし，多種多様な病態・疾患を発症する．生活習慣病の発症時期は微生物感染のように明確ではなく，臨床症状が顕性化するまで年余の時間を要することも稀ではない．以上のように，生活習慣病の発症時期の特定は困難であり，健康と不健康（疾患）を明確に区別することさえ困難であるが，精度の高い発症予

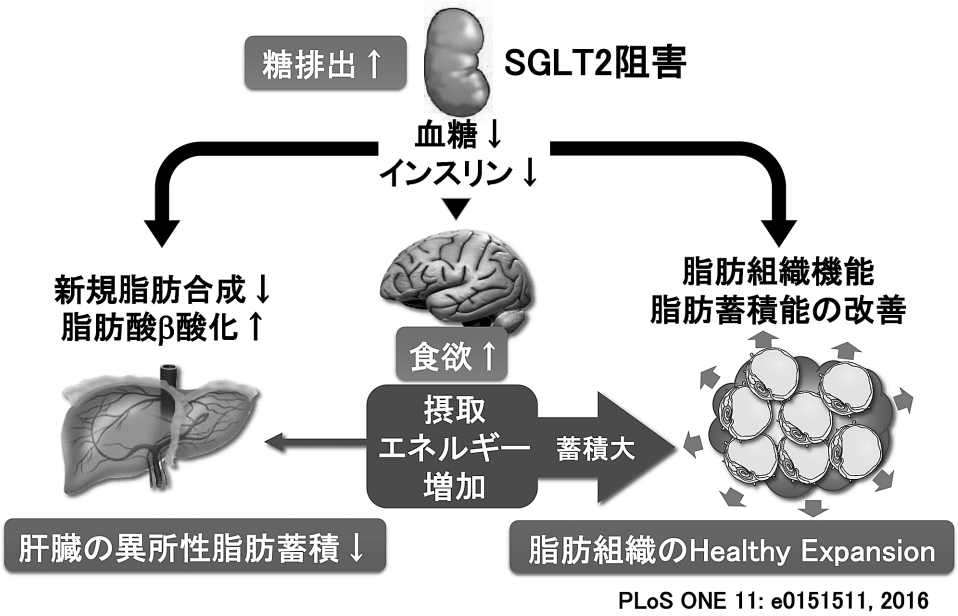


図 7 SGLT2 阻害薬と「脂肪組織の Healthy Expansion」（仮説）

測と正確な発症前診断に基づいて積極的に介入する「先制医療」が注目されている．健康な状態においてストレスに対する恒常性維持機構として作動する炎症反応は，多くの慢性疾患の発症前あるいは発症早期に活性化されており，潜伏期間の長い生活習慣病の先制医療の恰好のターゲットになると考えられる．

生活習慣病診療の現場では，目の前の個別の疾患に対応することが求められるが，早い時期から臓器局所における細胞間相互作用と全身における臓器代謝ネットワークによる恒常性維持機構が破綻することにより，複数の臓器に病変がしばしば波及・拡大化していると考えられる．全身疾患である生活習慣病では目の前の疾患（木）と同時に全身状態（森）にも注意して「木を診て森も診る」という姿勢が重要である．

参 考 文 献

1) Suganami T and Ogawa Y : Adipose tissue macrophages : their role in adipose tissue remodeling. J. Leukoc. Biol. 88 : 33-39, 2010.
2) Suganami T, Nishida J and Ogawa Y : A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes : role of free fatty acids and tumor necrosis factor α. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25 : 2062-2068, 2005.
3) Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, Kotani H, Yamaoka S, Miyake K, Aoe S, Kamei Y and Ogawa Y : Role of the Toll-like receptor 4/NF-κB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27 : 84-91, 2007.
4) Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, Shirakawa I, Hirata Y, Satoh-Asahara N, Shimoda Y, Tanaka M, Kim-Saijo M, Miyamoto Y, Kamei Y, Sata M and Ogawa Y : Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. Diabetes 60 : 819-826, 2011.
5) Tanaka M, Ikeda K, Suganami T, Komiya C, Ochi K, Shirakawa I, Hamaguchi M, Nishimura S, Manabe I, Matsuda T, Kimura K, Inoue H, Inagaki Y, Aoe S, Yamasaki S and Ogawa Y : Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis in mice. Nat. Commun. 5 : e4982, 2014.
6) Ogawa Y : Homeostatic inflammation, an emerging concept. Endocr. J. 57 : 657-658, 2010.
7) Itoh M, Suganami T, Nakagawa N, Tanaka M, Yamamoto Y, Kamei Y, Terai S, Sakaida I and Ogawa Y : Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. Am. J. Pathol. 179 : 2454-2463, 2011.
8) Itoh M, Kato H, Suganami T, Konuma K, Marumoto Y, Terai S, Sakugawa H, Kanai S, Hamaguchi M, Fukaishi

T, Aoe S, Akiyoshi K, Komohara Y, Takeya M, Sakaida I and Ogawa Y : Hepatic crown-like structure : a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans. PLoS ONE 8 : e82163, 2013.
9) Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuke S, Shimazu N, Yamaguchi S, Kanno K and Ogawa Y : Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in Type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. PLoS ONE 11 : e0151511, 2016.

参　考　図　書

1) 小川佳宏編集「疾患発症のニッチに潜む慢性炎症の分子プロセス―組織リモデリングから自然炎症の概念まで―」実験医学（Vol. 28 No. 11 2010）羊土社
2) 小川佳宏編「異所性脂肪：メタボリックシンドロームの新常識」2010 日本医事新報社
3) 小川佳宏，真鍋一郎，大島正伸，竹田　潔編集「慢性炎症―多様な疾患の基盤病態」実験医学増刊（Vol.29 No. 10 2011）羊土社
4) 小川佳宏「日本人だから知っておきたい異所性脂肪の恐怖」2012 ワニブックス
5) 小川佳宏，真鍋一郎編集「慢性炎症と生活習慣病：循環器・代謝・呼吸器・消化器疾患の基盤病態へのアプローチ」The Frontiers in Life Sciences 2013 南山堂
6) 小川佳宏，菅波孝祥監修「臓器代謝ネットワーク：分子機構とその破綻による病態から臨床的意義まで」細胞工学（Vol. 33 No. 5 2014）学研メディカル秀潤社

プロフィール

小川　佳宏（おがわ　よしひろ）
九州大学教授（大学院医学研究院病態制御内科学分野）.
東京医科歯科大学教授（大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野）.

◆略歴　1962 年大阪府に生まれる．1987 年京都大学医学部卒業．1993 年同大学院医学研究科博士課程修了．1994 年日本学術振興会特別研究員．1997 年京都大学医学部附属病院助手．2003 年東京医科歯科大学難治疾患研究所教授．2011 年～現在　同大学院医歯学総合研究科教授．2014 年～現在　JST/AMED-CREST 研究代表者．2016 年～現在　九州大学大学院医学研究院教授.

◆研究テーマと抱負　研究テーマは生活習慣病の成因の解明と新しい治療戦略の開発．慢性炎症とエピジェネティクスをキーワードとし，若い世代と力を合わせて本質的な問題にチャレンジし，自分自身の専門領域を越えて普遍的なサイエンスをエンジョイしたい.

◆趣味　旅行，映画鑑賞，スポーツ観戦，水泳.

Molecular Mechanism of Lifestyle-related Diseases : See Both the Wood and Trees!

Yoshihiro Ogawa

Department of Medical and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

Abstract

Energy homeostasis is maintained locally through parenchymal-stromal cell interaction and systemically through metabolic organ network. In obese adipose tissue, saturated fatty acids, which are released as a danger signal from hypertrophied adipocytes, stimulates a pathogen sensor TLR4 in the infiltrating macrophages, thus establishing a vicious cycle between adipocytes and macrophages to stimulate adipose tissue inflammation. Histologically, macrophages aggregate to constitute crown-like structures (CLS), where they are thought to scavenge the residual lipid droplets of dead adipocytes.

Free fatty acids, when released from obese visceral fat depots, are transported in large quantities to the liver via the portal vein, where they are accumulated as ectopic fat, thus developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There is a unique histological feature termed "hepatic CLS (hCLS)" in the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) liver, where macrophages aggregate to surround dead hepatocytes with large lipid droplets. Notably, the number of hCLS is positively correlated with the extent of liver fibrosis. Our data suggest that hCLS serves as an origin of hepatic inflammation and fibrosis during the progression from simple steatosis to NASH.

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, an oral antidiabetic drug, promotes the urinary excretion of glucose by blocking its reabsorption in renal proximal tubules. Inhibition of SGLT2 lowers is expected to reduce body weight because of urinary calorie loss. Interestingly, SGLT2 inhibition improves hepatic steatosis in obese mice irrespective of body weight reduction. There is an inverse correlation between liver weight and adipose tissue weight in obese mice with SGLT2 inhibition, suggesting that SGLT2 inhibition induces the "healthy" adipose tissue expansion and prevents ectopic fat accumulation in the liver. Our data suggest that seeing both the wood and trees is Required to understand the molecular mechanism of lifestyle-related diseases.

Key words : Lifestyle-related diseases, Organ network and metabolism, Cell-cell interaction, Chronic inflammation, Fibrosis