

メタボリックシンドロームはなぜ起こる

箕越靖彦

総合研究大学院大学教授 生理科学専攻 / 自然科学研究機構 生理学研究所教授

メタボリックシンドロームは、脂肪細胞から分泌されるさまざまな生理活性物質の異常によって起こると考えられている。レプチンというホルモンはその1つで、正常に働けば、肥満、糖尿病の発症を防止する。レプチンの作用機構が少しずつ明らかとなってきた。

メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）は、今日の健康ブームとも相まって、近年、大変な関心を呼んでいる。この病気は、ウエストのサイズに加えて、血清脂質の異常、血圧の高値、高血糖の3項目のうち2項目以上があてはまる場合をさす（図1a）。この3項目の基準は、高脂血症、高血圧症、糖尿病の個々の診断基準よりもややゆるい。つまり、これらの生活習慣病の一手前前の症状が組み合わさって現れ、かつ、肥満である場合にメタボリックシンドロームであると診断される。

このような疾患概念が提唱されたことには理由がある。生活習慣病の発症に肥満が影響を及ぼすことはこれまでも知られていたが、その原因が脂肪細胞から分泌される生理活性物質にあることが明らかになってきたためだ。

内臓脂肪に代表される脂肪組織は、脂肪細胞という細胞からなっており、その1つ1つが脂肪をため込んでいる。そんな脂肪細胞が分泌する生理活性物質が、体重、脂質代謝、血圧、血糖を調節している。生理活性物質には“善玉”と“悪玉”があり（図1b）、肥満により脂肪細胞が肥大化すると、種々の“悪玉”生理活性物質を分泌するようになる。また、それまで分泌していた“善玉”生理活性物質が減少、あるいは作用しなくなる。こうした異常がメタボリックシンドローム、ひいては生活習慣病につながる。

例えば、横軸に肥満度を、縦軸に生活習慣病による休業者数の割合をとってグラフを描くと、きれいなU字形のカーブとなる（図1c）。このカーブも、脂肪細胞

から分泌される“善玉”及び“悪玉”生理活性物質の働きによってかなりの部分を説明できる（後で詳しく述べる）。

それゆえ、これらの生理活性物質が肥満によってどうして変化するのか、また、実際にどのような分子機構によって生活習慣病を防止したり引き起こしたりするのかは、重要な研究課題である。とりわけ、脂肪細胞から分泌される生理活性物質の中には脳に作用するものがあり、摂食行動や代謝を制御することが明らかとなっている。その分子機構を解明することは、メタボリックシンドロームの研究にとどまらず、本能行動の発現機構を分子レベルで明らかにすることにもつながる。さらに言えば、これらの生理活性物質の作用機構の解明は、生活習慣病を引き起こす“生活習慣”の形成とも密接に関連すると考えられている。

私たちは、これまで、脂肪細胞から分泌されるいわゆる“善玉”生理活性物質の1つ、レプチンと呼ばれるホルモンの働きを調べてきた。レプチンは脂肪細胞から分泌された後、血流に乗って脳の視床下部の神経細胞と骨格筋に作用し、肥満や糖尿病の発症を防止する（図2）。その細胞レベル、分子レベルでのしくみを明らかにしてきた。こうした研究結果を通じて、脂肪細胞、脳、骨格筋、そして肝臓やすい臓などのさまざまな臓器が、レプチンのような生理活性物質と自律神経を介して複雑なネットワークを形成していること、これによって体重、脂質代謝、血圧、血糖が正常に保たれていることがわかってきた。しかし、この機構は一度異常を来すと、最初は徐々に、そし

て最後には雪崩のように崩壊し、糖尿病などを引き起こす。

ここでは、レプチンによる摂食・代謝調節作用を中心に、代謝の恒常性を維持する臓器間ネットワークの重要性を概説するとともに、その破綻のメカニズムに関する最近の研究を紹介する。

レプチンの発見

レプチンは、遺伝的に肥満であるob/obマウス（obはobese [英語で「太っている」の意]に由来する）の原因遺伝子として、ロックフェラー大学のフリードマンらが1994年に発見した。長い年月をかけて原因遺伝子を探索した末、最終的に発見した遺伝子産物が、脂肪細胞から分泌されるタンパク質のレプチンであった。レプチン（leptin）という名前は、ギリシャ語で「やせ」を意味する“leptos”に由来する。ob/obマウスはレプチン遺伝子に異常があり、正常なレプチンタンパク質をつくれない。そのため、過食になるとともに、摂取したエネルギーの利用（消費）が低下し、著しい肥満となる。

レプチンの発見は研究者に大きなインパクトを与え、翌年には、レプチンの作用を細胞内に伝達する細胞膜タンパク質、レプチン受容体が発見された。遺伝的に肥満で、糖尿病を発症するdb/dbマウス（dbはdiabetes [英語で「糖尿病」の意]に由来する）は、レプチン受容体遺伝子に異常がある。db/dbマウスのレプチン受容体は、細胞膜外及び細胞膜貫通部分は正常だが、細胞内の部分が通常より短く、レプチンが結合してもシグナルを細胞内に伝えることができない。

レプチンをob/obマウスに投与すると、摂食量が減り肥満が改善することから、レプチンが脳に作用して摂食を抑制することは容易に予想できる。事実、レプチン受容体は、摂食行動を制御する視床下部に多量に発現していた。また、レプチンを動物に投与すると、レプチン受容体を発現している視床下部の神経細胞で神経活動や酵素活性の変化などが起こる。これらの事実から、レプチンは脂肪組織量に比例して脂肪細胞から分泌され、血流を介して主として視床下部に作用し、摂食を抑制するホルモンと考えられるようになった（図2）。血流中の物質が脳に入る際には脳血液関門を通過しなければならぬが、レプチンは特別な輸送機構により通過する。

レプチンは、エネルギー消費を亢進する作用ももつ。我々の体重は、摂食量（摂取エネルギー量）だけでなく、摂取したエネルギーをどのように利用するかによっても変化する。例えば、強い食事制限を行うと、はじめはすぐに体重が減る。しかしその後、体重減少は緩やかとなり、少しでも食事を増やすとそれだけで体重が逆に増加してしまう（いわゆる「リバウンド現象」）。これは、摂食量の減少に生体が適応し、体全体のエネルギー消費が低下するためである。この適応にレプチンが関与する。つまり、低栄養環境下では、脂肪組織量が減り、血中レプチン濃度が下がる。その結果、空腹感が生じるとともに、体全体のエネルギー消費が低下する。事実、ob/obマウスやdb/dbマウスが肥満する理由は、過食とともにエネルギー消費量が低下するためである。

また、これらのマウスでは、本来、脂肪の蓄積が少ないはずの肝臓や心臓、すい臓、骨格筋にも脂肪が蓄積する。これがさまざまな障害を引き起こし（例えば脂肪肝、インスリンの働きを阻害（“インスリン抵抗性”と呼ぶ）して糖尿病の原因となる。このようにレプチンは、視床下部に作用して摂食量を抑制するとともに、エネルギー（グルコースや脂肪、脂肪酸）の消費を高める作用をもち、肥満や糖尿病の発症を防いでいる（図2）。

レプチンが摂食を抑制するしくみ

レプチンはどのようにして視床下部に作用を及ぼし、摂食行動や末梢組織でのエネルギー消費を制御するのであろうか。レプチンの発見と相前後して、視床

下部で摂食行動を調節する神経回路の一端が明らかとなった（図3）。視床下部には摂食を促進する神経細胞と抑制する神経細胞があり、両者のバランスによって摂食行動が調節される。前者が分泌する

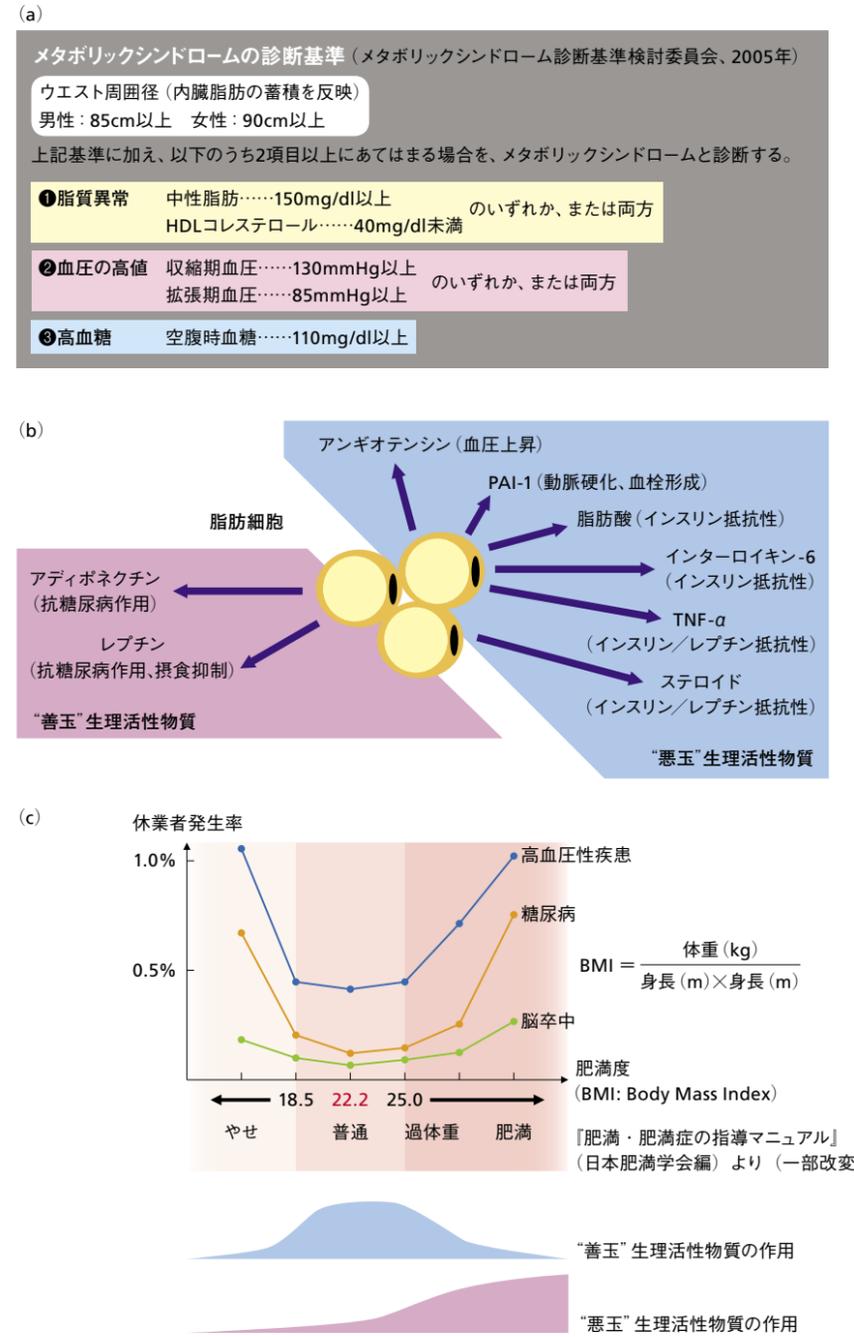


図1 メタボリックシンドロームと脂肪細胞
(a) メタボリックシンドロームは、肥満とともに血清脂質、血圧、血糖値のいずれか2項目に異常がある病態をいう。(b) この診断基準は、脂肪細胞からさまざまな生理活性物質が血液中に分泌され、これらがメタボリックシンドロームを引き起こすことによる。(c) 実際に、肥満度と生活習慣病の発症頻度の関係はU字形のグラフとなるが、脂肪細胞から分泌される生理活性物質の働きによってこの現象を説明することができる。

のは、神経ペプチドY (NPY) とアグーチ関連ペプチド (AGRP) の2種類であり、後者は、 α メラノコルチン刺激ホルモン (α -MSH) という神経ペプチドを分泌する。両者の細胞体は視床下部内の弓状核にあって、そこから室傍核にそれぞれ軸索を延ばしており、軸索の先の神経末端から神経ペプチドを分泌する。

室傍核の神経細胞にはメラノコルチン受容体がある。この受容体は、 α -MSHが結合すると活性化され摂食を抑制するのに対し、AGRPが結合すると働きが抑制され摂食量を増加させる。このように α -MSHとAGRPは、メラノコルチン受容体に対して拮抗的に作用することによって、摂食を調節している。AGRPと共に分泌されるNPYは、メラノコルチン受容体に直接作用はしないが、独自の受容体 (NPY受容体) を介して摂食を促進する。

NPY/AGRP分泌神経細胞と α -MSH分泌神経細胞にはレプチン受容体が多量に発現しており、レプチンが結合すると α -MSH分泌神経細胞の活動は高まる一方、NPY/AGRP分泌神経細胞の活動は抑制される。その結果、メラノコルチン受容体が活性化され、摂食量は低下する(図3)。実際に、レプチンやレプチン受容体、メラノコルチン受容体の遺伝子異

常による肥満家系が報告されている。

α -MSHやNPY/AGRPを分泌する神経細胞は、レプチンの他、グルコースなどの栄養素によっても活動が変化するため、これらは個体のエネルギーレベルの増減に応じて摂食を調節していると考えられる。しかし、“おいしい食事だと必要以上にたくさん食べてしまう”というように、摂食量は“動機づけ”あるいは“報酬系”と呼ばれる、より高次の機能によっても制御される。これらの調節には視床下部以外の神経細胞がかかわっているが、レプチンはこれらの神経細胞にも、レプチン受容体を介して抑制作用を及ぼす。

レプチンには抗糖尿病作用がある

レプチンのもう1つの作用であるエネルギー消費の亢進はどのように起こるのだろうか。私たちは、レプチンが、最大のエネルギー消費器官である骨格筋に作用し、グルコースと脂肪酸の利用を促進する機構を明らかにした(図2)。

レプチンが視床下部に作用すると、交感神経を活性化し(視床下部は交感神経の調節中枢でもある)、神経伝達物質であるノルアドレナリンを分泌する。このノルアドレナリンが骨格筋細胞のアドレナリン受容体を活性化して、骨格筋でのグルコースや脂肪酸の利用を促進する。同時

に、レプチンは、骨格筋細胞のレプチン受容体にも直接作用を及ぼし、ミトコンドリアでの脂肪酸の酸化分解を促進する。ミトコンドリアという細胞内器官はグルコースや脂肪酸を完全に酸化・分解してエネルギーを得る働きをするが、レプチンの働きによって得られたエネルギーは、ATP (アデノシン三リン酸) として蓄えられるよりもむしろ熱として体外に放散される(エネルギー消費の亢進)。

レプチンによるグルコースの利用促進作用は血糖の上昇を抑える一方、骨格筋での脂肪酸の酸化・分解促進作用により細胞内への脂肪の異常な蓄積を防ぎ、前述のインスリン抵抗性を抑えるので、糖尿病の発症を防止することになる。肥満、糖尿病の予防に運動が有効なのは、運動により筋肉量が増加するとともに、ミトコンドリアのグルコースや脂肪酸を酸化・分解する能力が高まるためである。レプチンは、運動とよく似た効果を骨格筋に及ぼすわけだ。

ただし、たとえレプチンが血液中に十分量あっても、ミトコンドリアの数や機能が低下すれば、グルコースや脂肪酸の酸化・分解が低下する。運動不足がメタボリックシンドロームの原因となるのはこのためである。また、糖尿病の家族歴をもつヒトは、まだ若くて糖尿病を発症していなくても、骨格筋などでのグルコース利用が低下しており、ミトコンドリア機能も低下していることが報告されている。肥満、糖尿病の発症には遺伝的素因が関与するが、ミトコンドリア機能や、グルコース、脂肪酸の酸化・分解にかかわる遺伝子群は、その候補である。

一方、ヒトには、先天的に脂肪細胞が少ない、あるいは後天的に脂肪細胞が少なくなる“脂肪萎縮症”という病気がある。この病気は、インスリンがほとんど効かないような重い糖尿病を発症し、10年、20年後には亡くなることが多い。脂肪萎縮症では脂肪細胞が少ないので、当然レプチン分泌量も少ない。レプチンの抗糖尿病作用が動物実験で示されたことがきっかけとなり、直ちに、脂肪萎縮症の患者さんにレプチンを投与(補充)す

る臨床研究が開始された。その結果、これらの患者さんの糖尿病が改善することが証明され、レプチンは現在、この病気の重要な治療薬となっている。

レプチンの作用を伝える分子の発見

レプチンが神経細胞や骨格筋細胞にどのような変化をもたらし、摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用を引き起こすのかは、大変ホットな研究領域である。私たちは、レプチンがAMPキナーゼ (AMP [アデノシン三リン酸] 活性化タンパク質キナーゼ、以下AMPK) と呼ばれる酵素を介してこれらの作用を示すことを明らかにした。

AMPKは、酵母から植物、哺乳動物に至るほとんどすべての細胞に見られる酵素である。AMPKはAMPとの結合で活性化し、グルコースの細胞内への取り込み、脂肪酸の酸化・分解を促進してATP産生を増やすとともに、ATPを必要とする代謝系を抑制する。そのためAMPKは、発見当初、低酸素や低栄養によって活性化し、細胞内ATP量を回復させる酵素と考えられた。

しかし、その後、筋肉運動によるグルコースや脂肪酸の利用促進作用にAMPKが関与すること、さらに、私たちの研究によりレプチンがAMPKを介して骨格筋での脂肪酸酸化や視床下部における摂食抑制作用を引き起こすことがわかってきた。さらに、“善玉”生理活性物質のアディポネクチンが骨格筋や肝臓のAMPKを活性化して抗糖尿病作用を引き起こすことも判明した。そのため、AMPKはATP量を回復させるだけでなく、レプチンのようなホルモンの細胞内シグナル分子として働くことにより、多彩な調節作用を営むことが明らかとなった(図4)。

AMPKは3種類(α 、 β 、 γ)のサブユニットからなる異種3量体である(図4)。 α サブユニットが酵素活性を担い、 β および γ サブユニットは活性調節に関与する。 α サブユニットには α_1 と α_2 が、 β サブユニットには β_1 と β_2 が、 γ サブユニットには γ_1 、 γ_2 、 γ_3 が存在し、これ

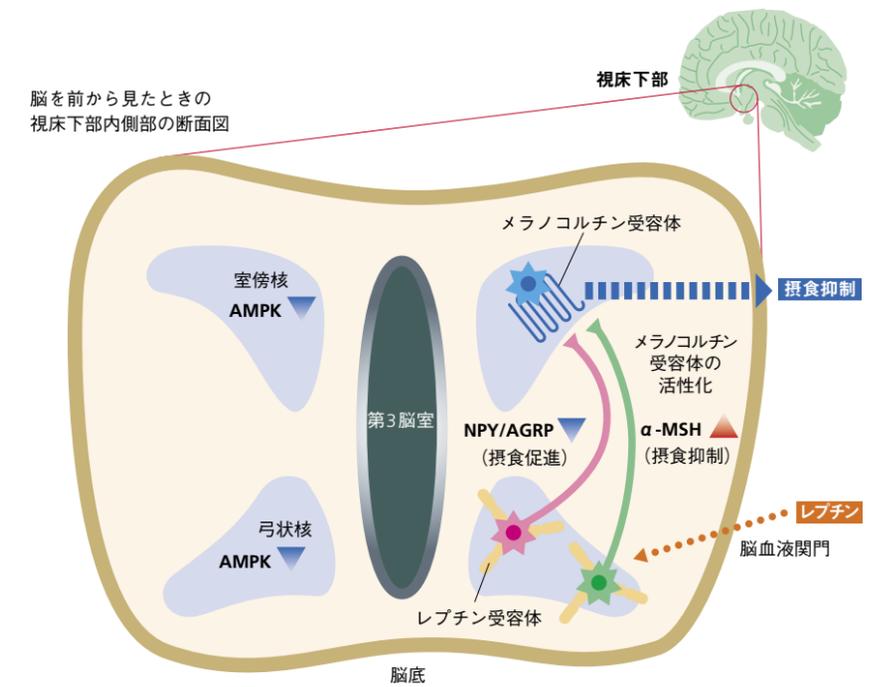


図3 レプチンによる摂食抑制作用
視床下部の弓状核には摂食を促進するNPY/AGRP分泌神経細胞と摂食を抑制する α -MSH分泌神経細胞が存在する。レプチンは、脳血液関門を通して α -MSH分泌神経細胞の神経活動を上昇、反対にNPY/AGRP分泌神経細胞の活動を抑制する。これにより、室傍核のメラノコルチン受容体が活性化し、摂食を抑制する。このようなレプチンの作用は、神経細胞内のAMPKの活性低下を介して引き起こされる。

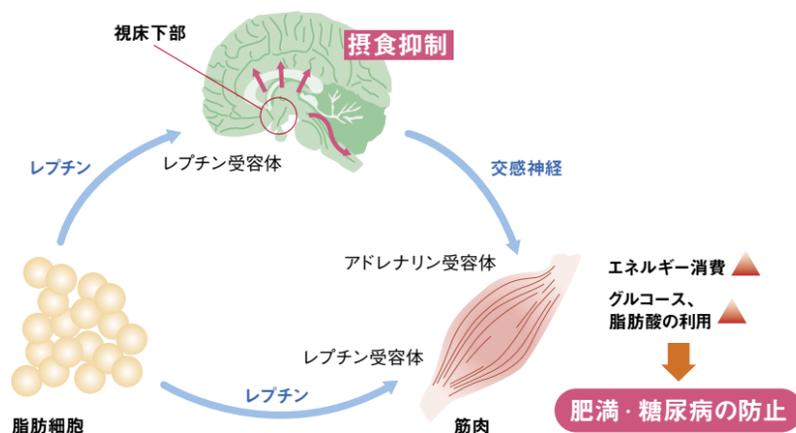


図2 レプチンによる摂食抑制作用と抗糖尿病作用
レプチンは、視床下部の神経細胞に作用を及ぼして摂食を抑制するとともに、交感神経を活性化して骨格筋でのグルコース、脂肪酸の酸化・分解を促進する。これにより、個体全体のエネルギー消費を亢進させると同時に、骨格筋細胞内での脂肪、脂肪酸の蓄積を低下させて肥満、糖尿病の発症を防ぐ。

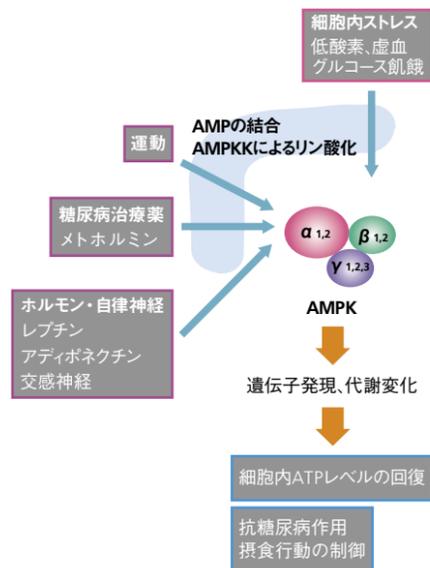


図4 AMPKの調節作用
AMPKは、低酸素やグルコース飢餓など細胞内AMPの上昇によって活性化し、グルコースや脂肪酸の利用を高めてATP量を回復させる。しかし、最近の研究により、運動、糖尿病治療薬、ホルモン、交感神経もまたAMPKを介して、その作用の一部を引き起こすことが明らかとなった。AMPKは、エネルギー不足状態においてATPを回復させるだけでなく、レプチンのようなホルモンのシグナル分子として働くことで、過剰なエネルギー（脂肪）の蓄積を低下させ、メタボリックシンドローム、糖尿病の発症を防ぐという、全く反対の作用を個体レベルで実現している。

現在のところ、骨格筋と視床下部で、レプチンがAMPKを相反的に調節するメカニズムは明らかとなっていない。しかし、培養骨格筋細胞と培養神経細胞においても相反的な調節が見られることから、AMPK活性を調節するレプチンのシグナル伝達機構自体が、骨格筋細胞と神経細胞で異なると考えられている。

レプチン抵抗性の発現

以上述べてきたように、レプチンは、摂食量を低下させ、肥満、糖尿病を防止するホルモンである。しかもレプチンは、脂肪細胞の肥大に伴って分泌が高まる。それではなぜ、レプチンは、肥満、糖尿病を防止できないのであろうか。その理由として、前述したように、メタボリックシンドロームや生活習慣病を発症するヒトは、ミトコンドリア機能、レプチン、

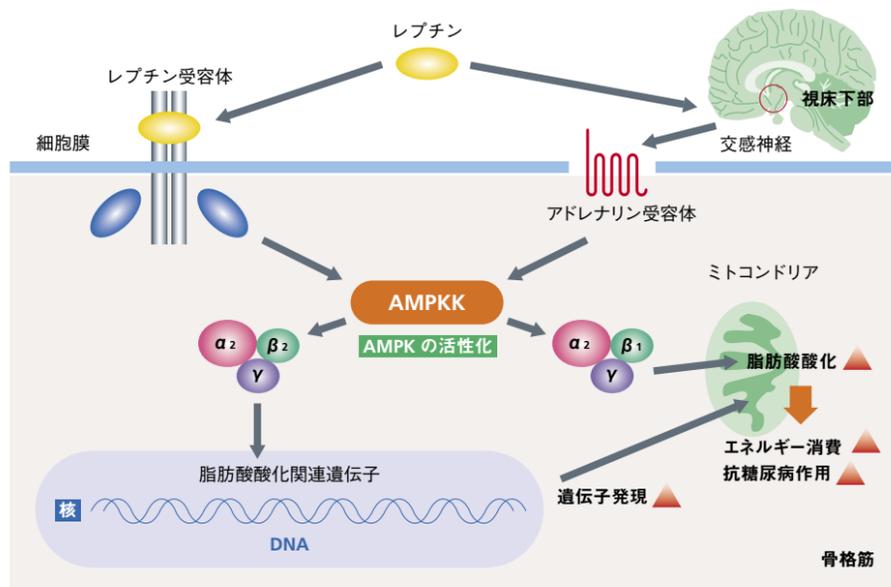


図5 骨格筋におけるレプチンの抗糖尿病作用
レプチンは、視床下部-交感神経-アドレナリン受容体を介して、またレプチン受容体を介して骨格筋のAMPKKを活性化す。活性化したAMPKKは α_2 AMPKを選択的にリン酸化することにより活性化す。活性化した α_2 AMPKのうち、 β_1 をもつ α_2 AMPKはミトコンドリア膜に結合し、ミトコンドリアでの脂肪酸酸化を促進する。一方、 β_2 をもつ α_2 AMPKは核内に移行して、脂肪酸酸化に必要な酵素の発現を促進する。

レプチン受容体、メラノコルチン受容体、交感神経を調節する遺伝子などに異常があり、遺伝的にレプチンが十分に機能しないことが考えられる。

しかし、このような遺伝的素因とは別に、高脂肪食などの摂取により、二次的にレプチンが作用しなくなるいわゆる“レプチン抵抗性”の存在が知られている。しかも、このレプチン抵抗性は、すべてのレプチン作用を阻害するのではなく、摂食抑制作用と抗糖尿病作用だけを選択的に阻害し、血圧を上昇させる一部の交感神経の活性化作用は残る。そのため、レプチン抵抗性となった動物では、摂食抑制作用、抗糖尿病作用が低下する上に、血圧が上昇する。まさに、メタボリックシンドロームを引き起こすことになる(図6)。

レプチン抵抗性の原因は現在もなお解明されていない。しかし、高脂肪食を与えた動物は、早期にレプチンによる摂食抑制作用、骨格筋などでの抗糖尿病作用が消失する。その理由として、1つはレプチンが脳血液閥門を通り視床下部内に

入るための輸送機構に異常が生じること、もう1つは視床下部弓状核の摂食抑制神経細胞(α -MSH分泌神経細胞)や摂食促進神経細胞(NPY/AGRP分泌神経細胞)に異常が生じて、レプチンがレプチン受容体に結合してもその作用を細胞内に伝達できなくなるためと考えられている。

一方、メラノコルチン受容体の機能は、レプチン抵抗性となった動物でも正常に保たれている。このことも、レプチン抵抗性の原因がメラノコルチン受容体より前、すなわち、 α -MSH分泌神経細胞やNPY/AGRP分泌神経細胞にあることを示している。

また、レプチン抵抗性の発現に、脂肪細胞から分泌される“悪玉”生理活性物質が関与する可能性もある。例えば、肥大した脂肪細胞からはTNF(腫瘍壊死因子)- α と呼ばれるタンパク質の分泌が高まり、骨格筋などにおいてインスリンやレプチンの細胞内シグナル、AMPKのシグナルを阻害することが報告されている。さらに、高脂肪食を摂取させた実験動物の視床下部ではTNF- α の発現が高

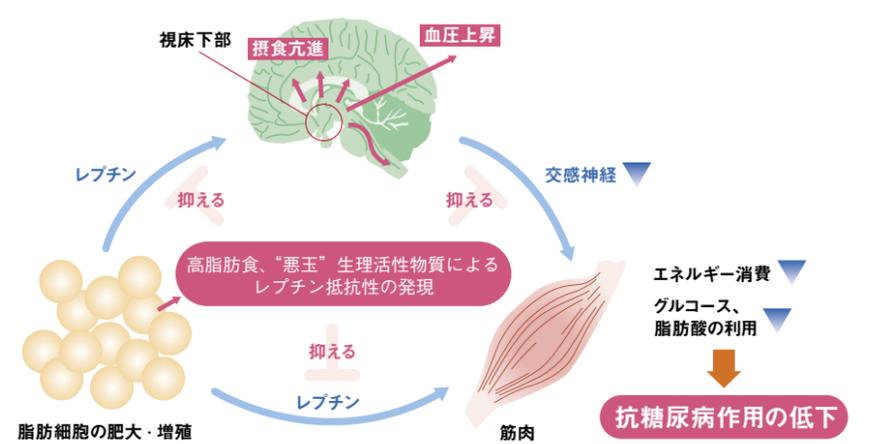


図6 肥満、高脂肪食によるレプチン抵抗性の発現
肥満すると脂肪細胞は肥大、増殖し、レプチンの分泌が高まるが、同時に高脂肪食、“悪玉”生理活性物質の働きによってレプチン抵抗性が起こる。レプチン抵抗性は、レプチンによる摂食抑制作用、抗糖尿病作用を阻害するが、血圧上昇作用は抑制しない。その結果、摂食亢進、血糖・血清脂質の上昇、血圧の上昇を引き起こす。

いとの報告もあり、このことが、レプチンの作用を阻害している可能性がある。

これらの事実から、肥満度と生活習慣病の発症率のグラフがU字形になること(図1c)を、レプチンの働きからも説明することができる。すなわち、“やせる”と脂肪細胞が小さくなり、レプチン分泌量が減少して抗糖尿病作用が低下し糖尿病を発症する(脂肪萎縮症がその典型例である)。これに対して、肥満するとレプチン抵抗性が生じ、メタボリックシンドロームや糖尿病など、生活習慣病の発症リスクが高まる。

興味深いことに、レプチンは胎盤からも分泌されており、さらに出生直後に脂肪細胞からの分泌が一時的に亢進する。この初期のレプチン分泌が、視床下部における神経回路の形成に重要である。例えば、ob/obマウスでは、図3のような弓状核から室傍核への神経回路がほとんど形成されず、成長後にレプチンを投与

しても完全には回復しない。このような状態ではメラノコルチン受容体がほとんど働かないため、成長後、著しい肥満となる。また、低栄養環境下で飼育した母体から生まれた実験動物は、胎生期、出生直後のレプチンの分泌が低下し、その結果、容易に肥満する。これと同様の現象は、ヒトでも知られている。しかし、言い換えるならばこの現象は、母体が低栄養環境にさらされた場合、その子供は低栄養環境下で生きていく上で有利な代謝調節系を獲得することを意味する。このように、低栄養環境下において有利な代謝調節系とメタボリックシンドロームや糖尿病の発症とは、ある意味で、「表と裏」のような密接な関係にあると考えられる。この調節機構の少なくとも一部に、レプチンがかかわっている。

おわりに

以上、レプチンの働きを中心に、メタ

ボリックシンドロームとの関連を述べた。ここで述べたように、AMPKは、レプチンだけでなく、アディポネクチン、運動、そして糖尿病治療薬であるメトホルミンの抗糖尿病作用、さらには摂食調節作用にも関与する。そのため、AMPKとその関連タンパク質は、現在、新しい糖尿病治療薬、肥満治療薬を開発するための重要なターゲットとなっている。

また、これらの基礎研究から、脳を含むさまざまな臓器からなる複雑なネットワーク機構が明らかとなり、メタボリックシンドロームが肝臓やすい臓、脂肪細胞、骨格筋などの末梢組織だけではなく、脳(視床下部)も関係する病気であることが浮き彫りとなった。レプチン受容体は視床下部だけでなく、海馬や扁桃体などにも多く発現する。これらの領域におけるレプチンの作用が、メタボリックシンドロームや生活習慣病とどうかかわっているかは、これからの課題である。



箕越靖彦(みのこし・やすひこ)
医学部に入学してすぐのころから研究室に入りし、視床下部を中心とした摂食、代謝調節作用の研究を続けてきた。学生時代や大学院時代に、同僚や教官の方々と議論してきたさまざまなことが、現在の仕事の基礎となっている。最近、私のような研究分野で特に感じることは、個体、細胞、分子レベルでの研究を融合することの重要性である。このような研究手法は、時間もかかり困難なことも多いが、他の生理学研究がそうであるように、研究成果が日常生活と直結する点がおもしろく、研究の原動力となっている。

[参考文献]
1) メタボリックシンドロームと脂肪細胞について: Matsuzawa Y, *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 3: 35-42 (2006).
2) 摂食調節機構について: Schwartz MW, *et al.*, *Nature* 404: 661-671 (2000).
3) AMPKについて: Xue B and Kahn BB, *J. Physiol.* 574: 73-83 (2006)
4) レプチン-AMPKシステムによる脂肪酸酸化調節機構について: Minokoshi Y, *et al.*, *Nature* 415: 339-343 (2002); Suzuki A, Minokoshi Y, *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 27: 4317-4327 (2007).
5) レプチン-AMPKシステムによる摂食調節作用について: Minokoshi Y, *et al.*, *Nature* 428: 569-574 (2004).