

## 加齢疾患における脂肪不全の意義

清水 逸平

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 先進老化制御学講座

### The Role of Adipose Tissue Dysfunction in Age Related Diseases

Ippei SHIMIZU

*Department of Cardiovascular Biology and Medicine*

*Division of Molecular Aging and Cell Biology*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

肥満や糖尿病, 心不全の病態に, 白色脂肪や褐色脂肪の機能不全を介して生じる全身の代謝異常が中心的な役割を果たすことがわかってきた。肥満や心不全時には内臓脂肪老化を介して全身の耐糖能異常(高インスリン血症)が生じ, これらの加齢疾患の病態が負に制御されるという共通の分子基盤が存在することが明らかとなった。また, 肥満ストレスに伴い褐色脂肪不全が生じ, 全身の代謝異常が増悪することがわかった。脂肪の恒常性を制御することで, 肥満や糖尿病, 心不全といった加齢疾患の次世代の治療法を創出できる可能性が高い。

キーワード: 褐色脂肪, 白色脂肪, 老化疾患, p53

#### 細胞老化と個体老化

老化は種・個体間で多様性をもちながら普遍的に存在する生命現象であるが, その制御メカニズムは未だ多くの謎に包まれている。老化の過程は無秩序に生じるものと考えられていたが, 今日一定の制御機構を伴った生命現象であることがわか

ってきた。老化研究においてもっとも研究が進んでいるのがインスリンシグナル経路である。インスリンシグナルの抑制が寿命を延長することが様々なモデルで示されている。老化と共に肥満や糖尿病が増加するが, 高インスリン血症を介した, インスリンシグナルの活性化が主要な病態基盤の一つであると考えられている。加齢に伴い心不全

Reprint requests to: Ippei SHIMIZU  
Department of Cardiovascular Biology and Medicine  
Division of Molecular Aging and Cell Biology  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences,  
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学  
先進老化制御学講座 清水 逸平

の発症率が上昇することも知られているが、インスリンシグナルの過剰な亢進により心不全が増悪すること、インスリンシグナルを適度に抑制すると心不全が改善することもわかった。生理的なレベルのインスリンシグナルが生体の恒常性維持に不可欠であることは疑う余地がないが、過剰なインスリンシグナルは老化形質を促進し臓器予備能の低下を介して病態を顕在化、促進する可能性が高い。

老化は細胞レベルでも生じることがわかっている。細胞は一定の増殖後老化し、不可逆性の分裂停止状態になることが知られている(細胞老化)。細胞は分裂するごとに染色体のDNA末端に存在するテロメア構造が徐々に短縮してゆくことが知られている。テロメアはある一定の短さに達すると、DNA損傷応答が生じ主にp53シグナルを介した細胞死および細胞老化に陥る。また、放射線などによるDNA損傷や酸化ストレスによってもp53依存性の老化シグナルが活性化し細胞老化が生じることが知られている。今日、細胞老化と個体老化の関連を示唆する研究結果が複数報告されている。例えば高齢者や早老症候群の患者から得られた細胞の寿命は短いこと、ヒトの加齢に伴いテロメアが短縮すること、テロメアの短縮しているヒトの集団では寿命が短いこと、加齢に伴い老化細胞が蓄積することが知られている。

#### 老化疾患における白色脂肪不全の意義

これまで我々は肥満や心不全といった老化疾患の病態に、白色脂肪組織における細胞老化が密接に関わることを報告してきた。白色脂肪組織はこれまで単なるエネルギー貯蔵庫として考えられていたが、最近の知見によりアディポカインと総称される様々な分子を分泌する内分泌器官としての役割をもつことが明らかになってきた。肥満は多くの近代社会が直面する社会問題であるが、内臓脂肪組織において炎症が惹起され、全身のインスリン抵抗性(高インスリン血症)が生じることが糖尿病の発症および進展に重要であると考えられている。以前我々は、肥満モデルの白色脂肪組織

で、p53シグナルの上昇により脂肪老化が進行し、全身のインスリン抵抗性を介して糖尿病の病態が促進することを報告した(*Nat Med* 2009)。更に我々は、p53の下流に分泌タンパク質として知られるセマフォリン3Eが存在し、肥満時の脂肪炎症と全身のインスリン抵抗性の獲得に不可欠な分子であることを明らかにした。セマフォリンおよびその受容体であるプレキシンは胎生期において神経・血管ネットワークの構築に不可欠な分子であり、免疫応答を制御することも知られているが、肥満モデルにおける意義は明らかでなかった。野生型マウスに高脂肪高ショ糖食を与えて肥満モデルを作成すると、脂肪炎症や全身のインスリン抵抗性が生じるとともに、脂肪組織におけるセマフォリン3Eとその受容体であるプレキシンド1の発現が著明に亢進した。脂肪組織においてセマフォリン3E-プレキシンド1経路を抑制すると脂肪炎症や全身のインスリン抵抗性は改善し、セマフォリン3Eを過剰発現すると脂肪炎症とインスリン抵抗性が惹起された。細胞遊走アッセイによりセマフォリン3Eはマクロファージ浸潤を誘導することがわかった。さらに脂肪組織のp53発現を抑制すると、セマフォリン3Eの発現低下とともに脂肪炎症やインスリン抵抗性が改善した。これらの結果よりセマフォリン3Eはマクロファージの誘導因子としての生理活性をもち、肥満時の脂肪組織においてp53がセマフォリン3Eの発現を亢進させることで脂肪炎症や全身のインスリン抵抗性が生じることが明らかとなった(*Cell Metab* 2013)。

血管内皮の老化が全身の代謝異常をもたらすこともわかった。肥満モデルマウスの血管内皮細胞ではp53レベルが上昇し、血管内皮細胞のp53を抑制すると肥満に伴う全身の糖代謝障害が改善することより、肥満、糖尿病といった病態に対し、血管内皮細胞のp53を標的とした新規治療法が確立できる可能性が高い(*Cell reports* 2014)。

全身のインスリン抵抗性は心不全時に生じることが知られていたが、その分子機序や病態意義に関しては明らかではなかった。最近我々は内臓脂肪組織において交感神経の緊張による過剰な脂肪

融解が生じることが、活性酸素の産生亢進とDNA損傷を引き起こし、p53シグナルを介して白色脂肪炎症が生じること、心不全時に全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が生じることを明らかにした（*J Clin Invest* 2010, *Cell Metab* 2012）。心不全時に生じる内臓脂肪の炎症を抑制すると、全身のインスリン抵抗性が改善し心機能の低下が抑制されることにより、脂肪組織における炎症と全身の代謝不全が糖尿病や肥満のみならず心不全の新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。

**肥満における褐色脂肪不全の意義**

これまで我々は白色脂肪不全を介して肥満や糖尿病、心不全の病態が促進することを報告してきたが、最近得られた知見により肥満における全身の代謝制御に褐色脂肪組織が深く関わるということがわかった。褐色脂肪はかつて小動物やヒトの乳幼児に主に存在すると考えられていたが、最近、成人にも存在することが報告され、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であることがわかってき

た。加齢や肥満により褐色脂肪の機能が低下する分子機序は不明であったが、最近私は褐色脂肪組織内の微小血管ネットワークが組織の恒常性維持に必要不可欠であることを明らかにした。野生型マウス（C57BL/6）に高脂肪高ショ糖食負荷を用い肥満モデルを作成したところ、褐色脂肪細胞内の脂肪滴の増大と、ミトコンドリア数の減少を認め、寒冷刺激時の熱産生能が低下することがわかった。肥満時には過剰な脂肪酸の蓄積により褐色脂肪細胞内の交感神経シグナルが低下し、主要な血管新生因子として知られる血管内皮細胞成長因子（VEGF-A）のレベルが減少することで血管密度が低下した。その結果、褐色脂肪組織が低酸素状態となり、過剰なオートファジー（Mitophagy）反応を介してミトコンドリア数が減少することで褐色脂肪組織の「白色化」と機能不全が進行し、全身の糖代謝異常が生じることがわかった（*J Clin Invest* 2014）。心不全時にも全身の代謝障害が生じ、心不全を増悪させることを以前我々は明らかにしているが、心不全時の褐色脂肪組織の役割に関しては殆どわかっていなく、現在解析を行っているところである。

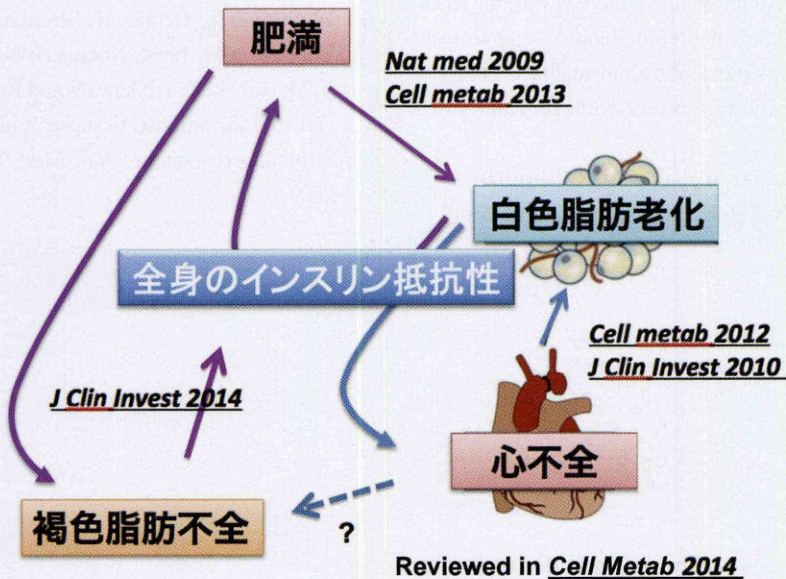


図1 肥満や心不全時に生じる脂肪機能不全を介した全身の代謝リモデリング

## ま と め

肥満や糖尿病, 心不全の病態に, 脂肪不全を介した全身のインスリン抵抗性が深く関わる事が明らかになってきた。白色脂肪組織において, p53による老化シグナルを介した脂肪炎症と全身のインスリン抵抗性が肥満や糖尿病, 心不全を促進する主要な分子基盤であることがわかった。また最近, 肥満モデルにおいて, 褐色脂肪組織の白色化と機能不全により全身のインスリン抵抗性が増悪することも明らかとなった。白色脂肪・褐色脂肪不全を抑制することで全身のインスリン抵抗性を制御し, 全身の代謝不全を伴う老化疾患に対して次世代の治療法を創出できる可能性が高い(図1)(reviewed in *Cell Metab* 2014, *Microbes and Infection* 2012)。

## 文 献

- 1) Shimizu I, Yoshida Y, Suda M and Minamino T: DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 2014. Dec 2: 20: 967-977.
- 2) Yokoyama M, Okada S, Nakagomi A, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Yoshida Y, Ichimiya H, Kamimura N, Kobayashi Y, Ohta S, Fruttiger M, Lozano G and Minamino T: Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell reports* June12, 7, 1-13, 2014.
- 3) Shimizu I, Tamar A, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou K, Maclachlan S, Maruyama S and Walsh K: Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest*; 1; 124: 2099-2112, 2014.
- 4) Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y and Minamino T: Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*; 18: 4, 2013.
- 5) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T and Minamino T: Adipose tissue inflammation in diabetes and heart failure. *Microbes and Infection* S1286-4579, Oct 29, 2012.
- 6) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y and Minamino T: p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab.* 15: 51-64, 2012.
- 7) Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED and Komuro I: Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J. Clin. Invest.* 120: 1506-1514, 2010.
- 8) Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F and Komuro I: A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat. Med.* 15: 1082-1087, 2009.