

Cellular stress and inflammation: mechanisms linking obesity to metabolic disorder

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/33001

【総説】

細胞内ストレスと炎症：肥満による代謝異常の発症機構

Cellular stress and inflammation: mechanisms linking obesity to metabolic disorder

金沢大学脳・肝インターフェースメディスン研究センター

太田 嗣人

はじめに

肥満は脂肪組織にトリグリセリド (TG) が過剰に蓄積した病態である。脂肪組織に蓄積しきれないTGは加水分解されて、脂肪酸とグリセロールとなり血中に放出される。血液中に必要な量を超えて存在する脂肪酸は、肝臓や脂肪組織、 β 細胞等の機能に強い影響を与え、過剰なストレス応答や炎症を惹起し、各々、インスリン抵抗性や脂質異常症、脂肪肝炎、インスリン分泌不全を引き起こす。このような脂肪毒性 (リポトキシシティ) の概念は、代謝疾患のみならず、冠動脈疾患、腎臓病、一部の悪性腫瘍といった肥満に合併する種々の疾患の共通病態として近年注目される。肥満や内臓脂肪蓄積による代謝異常と疾患形成をつなぐものとして、特に、小胞体ストレスなどの細胞内ストレス、並びに、微細な炎症の存在がクローズアップされている。本稿では、肥満によって生じる肝臓および脂肪組織の細胞内ストレスや炎症が、インスリン抵抗性、脂質異常症、脂肪肝の病態形成にどのように関与するのか、これまでの著者らの研究成果を交えて解説する。

肥満・インスリン抵抗性に合併する脂質異常症

肝臓はトリグリセリド (TG)、脂肪酸、コレステロールなどの脂質を合成、貯蔵、分泌する脂質代謝の中心臓器である。肥満症や2型糖尿病では、TGを豊富に含むリポ蛋白 (TG-rich lipoproteins, TRLPs) である超低比重リポ蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) の肝臓から血液中への分泌が増加し、高TG血症となる (図1)。その一方で、肝臓ではTGが蓄積されて非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) を合併することが多い。これらに共通する基本病態としてインスリン抵抗性がある。

過剰な栄養供給や肥満により、肝臓や骨格筋、脂肪組織にインスリン抵抗性は生じる。インスリン抵抗性状態ではVLDLの産生と分泌が亢進することにより、肝臓か

ら血液中へのTRLPsの分泌が過剰となっている¹⁾。肝臓からVLDLが過剰に分泌される結果、LDLがTGに富み小粒子化したsmall dense LDLの増加やHDLの低下という動脈硬化惹起性のリポ蛋白異常が生じる (図1)。このような内因性高TG血症はインスリン抵抗性や2型糖尿病に高頻度に合併する脂質異常症であり、その成因としてはlipoprotein lipase (LPL活性) の低下によるVLDLの異化障害よりはVLDLの産生亢進が重要と考えられている。

肝臓からのVLDLの分泌増加

生体のエネルギー源である脂肪酸は、食餌中や血液中に必要な量を超えて存在すると、肝臓でTGに変換されアポ蛋白であるapolipoprotein B100 (apoB100) と共にVLDLとなる。食餌中の過剰な糖質も肝臓でTGに変換され、VLDLとして血中に分泌される。高TG血症は、肝臓からのVLDLおよび腸管からTGを他の組織へ運搬するカイロミクロン、それらのレムナント等のTRLPsの増加によって生じる。したがって、内因性高TG血症は肝臓由来のVLDLおよびVLDLレムナントの増加によるものであり、腸管由来のカイロミクロンおよびカイロミクロンレムナントの増加は外因性高TG血症となる。

アポ蛋白BにはapoB100とapoB48が存在し、ApoB100は内因性リポ蛋白であるVLDL, IDL, LDLの主要構成蛋白であり、肝臓において合成される。一方、apoB48は外来性リポ蛋白の主要構成蛋白で、カイロミクロンやカイロミクロンレムナントに存在する。肝臓および小腸の細胞内においてMTP (microsomal triglyceride transfer protein) の作用によって、apoB100またはapoB48はTGを主要な脂質として付加させ、それぞれVLDL, カイロミ

Triglyceride Rich Lipoproteins (TGRLs)

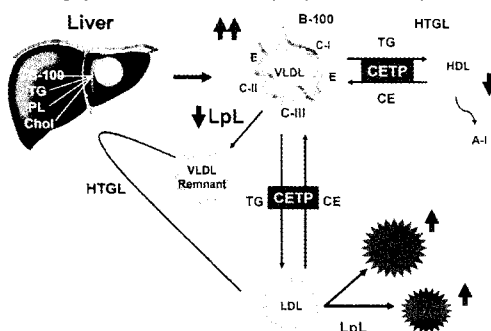


図1. インスリン抵抗性とTG-rich lipoproteins (TGRLs) インスリン抵抗性状態ではVLDLの産生および分泌が亢進することにより、肝臓から血液中へTRLPsの分泌が過剰となっている。その結果、LDLがTGに富み小粒子化したsmall dense LDLの増加やHDLの低下という動脈硬化惹起性のリポ蛋白異常が生じる。

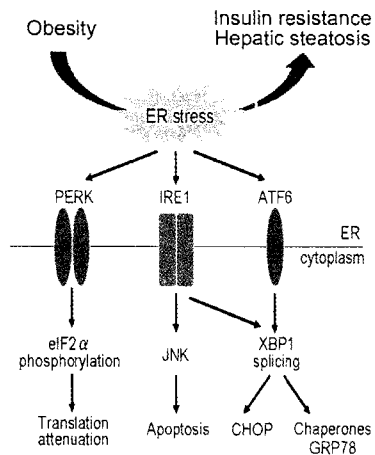


図2. 小胞体ストレスとインスリン抵抗性

小胞体へのストレスに対抗するために生体はunfolded protein response (UPR) と呼ばれる細胞生存シグナル伝達系を活性化する。PERKは小胞体ストレスに応答してeIF2 α をリン酸化し、蛋白質の翻訳が抑制される。また小胞体ストレスは、転写因子であるXBP1のスプライシングを起こし、CHOPなどのシャペロンを介し、あるいはJNKを活性化させることによって炎症やアポトーシスを誘導し疾患の原因となる。

クロンと会合 (assembly) されて成熟したリポ蛋白となり、各々、血中またはリンパ管中に分泌される²⁾。ヒトのapoB100は分子量549Da, apoB48は分子量264kDaとサイズの大きい蛋白分子であり、apoBの会合と分泌は、主に小胞体やゴルジ体における翻訳後修飾により複雑に制御されている。

インスリン抵抗性の上流にある小胞体ストレス

近年、インスリン抵抗性および糖脂質代謝異常の発症に小胞体ストレスが密接に関与していることが注目されている。小胞体では蛋白質が正確な立体構造をとるよう折りたたまれる。小胞体ストレス応答は何らかの原因によりこのフォールディングに異常が起こり、小胞体内へのミスフォールディング蛋白質の蓄積によって惹起される。生体はそのストレスに対抗するためにunfolded protein response (UPR) と呼ばれる細胞生存シグナル伝達系を活性化する³⁾。PERKは小胞体ストレスに反応してeIF2 α をリン酸化し、蛋白質の翻訳が抑制される。また小胞体ストレスは、蛋白質のフォールディングを行うシャペロン分子の転写因子であるXBP1のスプライシングを起こす。しかし、過剰な小胞体ストレスはCHOPなどのシャペロンを介し、あるいはc-jun-N-terminal kinase (JNK) 経路を活性化させることによって炎症やアポトーシスを誘導し種々の疾患の原因となる (図2)。

2004年に肥満モデルのob/obマウスや高脂肪食摂取マウスの肝臓および脂肪組織に小胞体ストレスが誘導され、その結果、JNKが活性化しinsulin receptor substrate-1 (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が低下することが報告された⁴⁾ (図2)。その反対に、4-phenyl butyric acid (PBA) などの合成シャペロンを2型糖尿病モデルマウスに投与すると、UPRの活性化が減弱し糖代謝異常や脂肪肝が改善した⁵⁾。すなわち、小胞体ストレスはインスリン抵抗性の上流にある病態として、2型糖尿病や脂質代謝異常の発症に密接に関与している。

VLDL分泌の増加と脂肪肝の共存

肥満症や2型糖尿病では、肝臓から血液中へのTRLPSの分泌が増加し高TG血症となる一方、肝臓自体は脂肪が蓄積するNAFLDを高頻度に合併する。実際にヒトでは、MR spectroscopy (MRS) を用いた大規模臨床試験のサブ解析から、高TG血症を高率に合併する米国人の30%以上に脂肪肝の合併が推測されている⁶⁾。すなわち、インスリン抵抗性状態の肝臓ではVLDLとしてTGの放出を増大させるにもかかわらずTGを過剰に蓄積し脂肪化が生じる。一見、相反するこのような病態には、インスリンと脂肪酸の相互作用が深く関与している。肝臓の脂質代謝と糖代謝に対するインスリン感受性は必ずしも同じではなく、特に、インスリン抵抗性や高インスリン血症の状況下では、脂肪酸代謝は複雑な制御を受けている⁷⁾。高インスリン血症によりSREBP-1c等の転写因子を介した脂肪酸の新規合成は亢進し、脂肪肝と高TG血症をきたす。その一方で、インスリンは生理的にはapoB100蛋白の分解を促進することから、インスリン感受性の低下により肝臓からのapoB100やVLDLの産生と分泌は増加すると考えられている。しかし同時に、インスリン抵抗性状態では、食餌由来または脂肪組織由来の脂肪酸が門脈を介して肝臓へ大量に供給され、apoB100は過剰な脂肪酸にさらされる。したがって、肝臓からのVLDLや

apoBの会合と分泌は、脂肪酸により直接的かつ強い影響を受けているといえる。

小胞体ストレスとVLDLの分泌制御

著者らは肥満・インスリン抵抗性における高TG血症と脂肪肝 (NAFLD) が共存する意義を明らかにするため、小胞体ストレスとVLDLおよびapoB100分泌の関連性に注目し基礎実験を行った。高濃度の脂肪酸またはTGを培養肝細胞に長時間添加すると (*in vitro*)、また、正常マウスの肝に脂肪酸を6~9時間灌流させると (*in vivo*)、PERK-eIF2 α 経路およびXBP1といったUPRが活性化しシャペロンであるGRP78の発現が時間依存的に増加した。脂肪酸の流入により小胞体ストレスが適度に誘導される状況下では肝からのVLDL-apoB100分泌は増加したが、さらに強いUPRが生じるとapoB100の分泌は低下した (図3)⁸⁾。興味深いことに、この小胞体ストレス誘導下ではapoAIなどの他のアポ蛋白やアルブミンといった分泌蛋白には変化はみられなかった。このように肝臓に生じた強い小胞体ストレスは蛋白翻訳抑制と分解亢進を介しapoB100の分泌を阻害し、その結果、肝臓からのVLDLの分泌を抑制し脂肪肝を促進させることを見出した (図3)。すなわち、脂肪酸によって誘導される小胞体ストレスは肝臓からのapoB100分泌を2相性に制御することが明らかとなった⁸⁾。

長鎖脂肪酸による細胞内ストレスとapoBの分泌制御

脂肪酸は、その種類によって肝臓の代謝と機能に与える影響は大きく異なる。著者らは、脂肪酸の種類によってapoBの分泌制御が異なることを見出した。鎖長と飽和度の異なる長鎖脂肪酸が、1) どのような代謝経路を介して小胞体ストレス等のストレス応答を誘導するのか、また、2) 脂肪酸誘導性の細胞内ストレスによる肝臓からのapoB100分泌に及ぼす影響の差異について検討した。培養肝細胞においてパルミチン酸 (PA, 飽和脂肪酸)、オレイン酸 (OA, 不飽和脂肪酸)、docosahexaenoic acid (DHA, n3多価不飽和脂肪酸) を各々添加すると、PAおよびDHAはOAに比しapoB100分泌を強く阻害した。PAはOAに比し、培養肝細胞またはマウスの肝臓において小胞体ストレスを強く誘導した⁹⁾。一方、セラミド合成阻害剤によりapoB100の分泌が回復することから、PAはセラミド合成経路を介して小胞体ストレスを亢進させapoB100の分泌を阻害することがわかった。また、DHAによるapoB100分泌の低下は抗酸化剤の添加により回復しており、DHAは小胞体ストレスよりはむしろ脂質過酸化の亢進によりapoB100分泌を阻害することが示唆された。さらに、DHAにより肝細胞におけるLC3-II

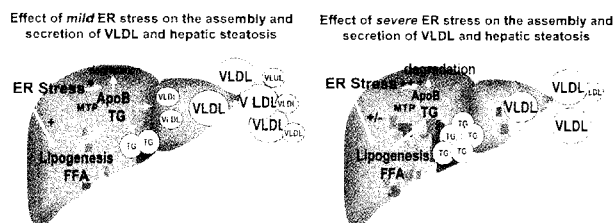


図3. 小胞体ストレスによるVLDLの分泌制御
脂肪酸の流入等により小胞体ストレスが適度に誘導される状況では、肝からのVLDL分泌は増加した (左)。強い小胞体ストレスが生じるとapoB100の分解が促進される結果、VLDLの分泌は低下し、脂肪肝となる (右)。すなわち、小胞体ストレスは肝臓からのVLDL分泌を2相性に制御する。

/LC3-Iの発現比は著明に増加した。すなわち、DHAはオートファジーを誘導してapoB100の分泌を低下させ、その一方では肝臓の脂肪化を起こしにくいという生理作用があることを見出した。このように、脂肪酸は、共通または固有の代謝経路を介し、小胞体ストレスや酸化ストレス、オートファジーを誘導してVLDLの分泌と肝脂肪化を制御しているといえる⁹⁾。

またSuらは、小胞体ストレスによってapoB100の分泌が低下し肝細胞に蓄積する結果、さらに小胞体ストレスが増強し、JNK経路を介してインスリン抵抗性が増大することを報告している¹⁰⁾。ApoBは翻訳後修飾がその成熟・維持に重要な高分子であるがゆえ、小胞体ストレスに対する感受性が高いといえる。その一方、apo B 100の分泌障害自体が肝臓における小胞体ストレスを誘導しインスリン抵抗性を増悪させている可能性がある。ApoBの分泌制御は、代謝疾患の形成における細胞内ストレスの関与を理解する上で大変興味深く、重要なターゲットといえる。

脂肪化から炎症へ：NASHの病態基盤

先進国の成人の4-5人に1人はNAFLDと推定され、わが国でも2型糖尿病やメタボリックシンドロームの急増に伴いNAFLDは増加の一途を辿っている。NAFLDは単純性脂肪肝とNASH (nonalcoholic steatohepatitis) からなるが、両疾患の予後は大きく異なる。脂肪肝のおよそ20%は炎症性的変化を伴ってNASHへと進展する。一般的にはウイルス性肝炎などの他の肝疾患に比較して良性と考えられているNAFLDも、NASHになると高率に肝硬変に移行し、肝細胞癌も合併する。脂肪が蓄積した肝臓になぜ炎症が生じるのか？というNASHの進展機序の解明とその阻止は現代医学の重要な課題である。インスリン抵抗性はNASHにおいても、肥満・糖尿病と共通する重要な病態と考えられている。著者らは、インスリン抵抗性を合併するNASHモデル動物を世界に先駆けて作成し、食餌性にNASHを誘導するメチオニン・コリン欠損食 (MCD) を肥満糖尿病モデルのOLETFラットに摂取さ

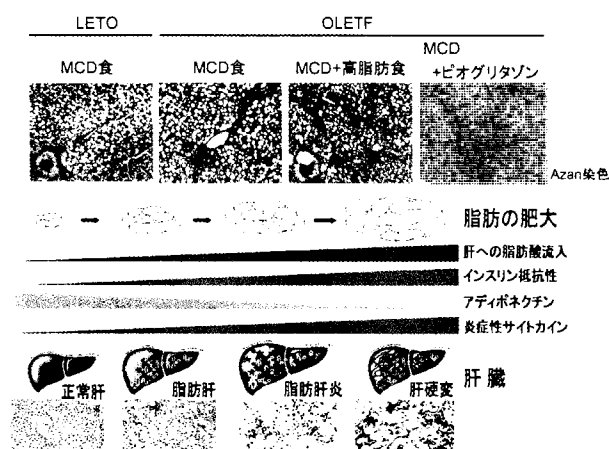


図4. インスリン抵抗性はNASHを進展させるメチオニン・コリン欠損食 (MCD) を肥満糖尿病モデルのOLETFラットに摂取させると対照のLETOラットに摂取させた場合と比べ、肝の脂肪化、炎症および星細胞の活性化と線維化が促進する。さらにMCD食に高脂肪食を添加しインスリン抵抗性を増強させると炎症、線維化はさらに進展し肝硬変に近い病理像を示した。一方、インスリン抵抗性改善剤のピオグリタゾン投与すると、NASHの病理像は著明に改善した。本モデルにおけるNASHの進展には血中の炎症性サイトカインの増加やアディポネクチンの低下が関与していた。

せると正常ラットに摂取させた場合と比べ、肝の脂肪化、炎症および星細胞の活性化と線維化が促進することを明らかにした¹¹⁾ (図4)。次にMCD食に高脂肪食を添加しインスリン抵抗性を増強させると炎症、線維化はさらに進展し肝硬変に近い病理像を示した。このNASHの進展には脂肪酸合成酵素や線維化制御分子 (TGF- β) の発現亢進、血中の炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) の増加やアディポネクチンの低下が関与していた (図4)。一方、PPAR γ アゴニストのピオグリタゾンを食餌性NASHモデルのOLETFラットに投与しインスリン抵抗性を減弱させると、NASHの病理像は著明に改善した¹¹⁾。著者らの動物実験の報告と同時期に、ヒトNASHにおけるインスリン抵抗性改善薬の有効性を評価した臨床試験の成績が米国から報告された。2型糖尿病に合併したNASH患者では、ピオグリタゾンによりインスリン抵抗性が改善し、脂肪化のみならず炎症、線維化、細胞変性が抑制されNASHの進展が阻止されることが無作為化試験により証明された¹²⁾。インスリン抵抗性によりNASHの進展が大きく促進すること、反対にインスリン抵抗性の減弱により炎症・線維化までもが改善しうることから、インスリン抵抗性はNASHの成因として中心的な役割を果たすことがモデル動物およびヒトにおいて明らかとなった¹³⁾。

肝臓のリポキシシテとしてのNASH

NAFLDは見方を変えれば、肥満により肝臓へ異所性に脂肪が蓄積した状態であり、NASHは過栄養・肥満という個体の脂質過剰状態がもたらす肝臓のリポキシシテ (脂肪毒性) といえる。肝臓に蓄積するTGは脂肪酸から変換・合成されたものであり、TGとして貯蔵されることによって脂肪酸による細胞障害を防御する生理的意義がある。また、全身のインスリン抵抗性を増大させないという観点から、TG自体はリポキシシテを起こす本体ではないといえる (beyond TG)。それではNASHを進展させるTG以外のtoxic lipidは果たして何であろうか？著者らは、野生型マウスに高コレステロール食を長期間投与すると肝にコレステロールが著明に蓄積し、肝細胞変性、炎症、線維化が誘導されNASHが発症することを見出した¹⁴⁾。コレステロール食を負荷したこのモデルでは、肝に強い酸化ストレス (過酸化脂質修飾蛋白) が惹起され、インスリン受容体基質 (IRS-2) の減少と肝糖新生酵素の亢進からインスリン抵抗性が生じ、肝細胞変性、炎症、線維化が誘導され、NASHが進展していた。高飽和脂肪酸・高コレステロール食を投与すると酸化ストレスとイ

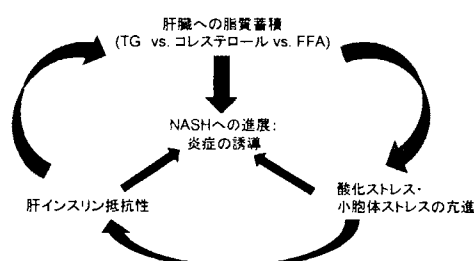


図5. 高コレステロールと高脂肪食がNASHの進展に与えるインパクト。野生型マウスに高コレステロール食を長期間負荷すると、肝臓に酸化ストレスと、インスリン抵抗性が生じ、NASHを発症した。高飽和脂肪酸・高コレステロール食を投与すると酸化ストレスとインスリン抵抗性はさらに増大し、NASHが増悪したことから、肝における脂質蓄積と酸化ストレスの亢進、インスリン抵抗性がそれぞれNASH病態の進展・増悪ループを形成している可能性がある。

ンスリン抵抗性はさらに増大し、NASHが増悪したことから、肝における脂質蓄積と酸化ストレスの亢進、インスリン抵抗性がそれぞれNASH病態の進展・増悪ループを形成していると考えられる(図5)。NASHの発症機序として広く支持されているtwo-hit theoryにおいて、2nd hitとして重要視される酸化ストレスは、コレステロールや何らかのlipotoxic fatty acidの蓄積が引き金となっている可能性がある。NASHの進展機序には依然として不明な点が多いが、肝臓に蓄積する脂質とその代謝産物による「量」および「質」の変化とそれに伴う過剰な細胞内ストレスはNASH病態の上流に深く関与しているといえよう。

脂肪組織のマクロファージとインスリン抵抗性

肥満病態では肝臓のみならず、脂肪組織においても慢性的な低レベルの炎症が生じている。この慢性炎症はインスリン抵抗性を引き起こし、2型糖尿病やメタボリックシンドロームといった代謝疾患の発症に密接に関与している。肥満状態では脂肪組織や血中におけるTNF- α の増加がインスリン抵抗性の発症に関わることが1993年に報告され、初めて、肥満と炎症の関連性が示された¹⁵⁾。2003年には、肥満のマウスとヒトの内臓脂肪にマクロファージが浸潤していることが報告された¹⁶⁾¹⁷⁾。肥満状態では、脂肪組織に浸潤するマクロファージからTNF- α やIL-1 β 等の産生が増加することでインスリン抵抗性が惹起され、一方で、インスリン感受性を高めるアディポネクチンの産生が低下し、総じて、全身のインスリン抵抗性が増大するというメカニズムが考えられている。脂肪組織における炎症性サイトカインの産生細胞であるマクロファージはインスリン抵抗性の病態形成におけるkey player一つとして、近年、重要視されている。

さらに、肥満の脂肪組織では、マクロファージの浸潤・集積という量の変化のみならず、マクロファージの極性の変化がインスリン抵抗性の発症に密接に関与していることが注目されている¹⁸⁾¹⁹⁾。マクロファージには炎症惹起性の強い古典的活性化M1と炎症抑制性の選択的活性化M2の2つの対極化した活性化状態が存在する²⁰⁾。やせのマウスの脂肪組織にはM2マクロファージが主に存在し、IL-10やArginase-1などの抗炎症性サイトカインの産生により炎症抑制的に働きインスリン感受性を維持している。一方、肥満の脂肪組織では、TNF- α やIL-6、MCP-1を産生するM1マクロファージが主体となり、M1優位へとマクロファージの極性がシフトすることがインスリン抵抗性に寄与していると考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。

脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を制御するケモカイン

著者は代謝臓器(脂肪組織、肝臓、骨格筋等)への単球・マクロファージをはじめとする炎症細胞の浸潤を制御することで、インスリン抵抗性の病態形成に密接に関連する分子としてケモカインとその受容体に着目している。これまでにヒトでは50に上るケモカインが同定されている。ケモカインは全て7回膜貫通型Gタンパク共役型受容体であるケモカイン受容体に作用しシグナルを伝達する。現在、11のCC(CCR1-11)、6つのCXC(CXCR1-6)、XC(XCR1)およびCX3C(CX3CR1)各1つの計19のケモカイン受容体が同定されている²¹⁾。リガンドであるケモカインとその受容体は1対1に特異的に作用する場合(specific)と複数のリガンドが1つの受容体に作用する場合(受容体の重複性, shared)がある。複数のリガンド

が1つの受容体に作用する場合であっても、各リガンドによって結合親和性や作用効力は異なり、それぞれの作用は必ずしも同じとはいえない。また、発現細胞、組織内分布、発現制御などの違いから、ケモカインの作用は生理的状態あるいは疾患において、異なる役割があると考えられている。

肥満病態では、単球・マクロファージの遊走を促すケモカインMCP-1の脂肪組織の発現と血中濃度が増加していること²²⁾、MCP-1の受容体であるCCR2のシグナル遮断によりインスリン抵抗性が改善することから²³⁾、MCP-1-CCR2経路は肥満による炎症の誘導とインスリン抵抗性の形成において中心的な役割が示唆されている。しかしその一方で、MCP-1欠損マウスに高脂肪食を摂取させ肥満を誘導すると脂肪組織の炎症はむしろ亢進しインスリン抵抗性は改善しないという相反する報告や²⁴⁾、CCR2の阻害のみでは、脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の改善は十分ではないことから²³⁾、脂肪組織の炎症の誘導と維持、さらにインスリン抵抗性の発症においてMCP-1-CCR2経路非依存性の未知のケモカインシステムによるシグナルが関与している可能性がある。

CCR5は脂肪組織マクロファージの量および質の調節に関わる

著者らは、肥満病態と相関する新たなケモカインシステムとしてCCR2と同じCCケモカインに属するCCR5に着目した。高脂肪食を投与した肥満マウスの脂肪組織において、マクロファージの浸潤に先行してCCR2と同様にCCR5の遺伝子発現が増加していることを見出した(図6)²⁵⁾。フローサイトメトリーによる解析から、肥満モデルの精巣上体脂肪におけるCCR5⁺ATM細胞数は正常マウスに比し著明に増加していた。一方、CCR5欠損

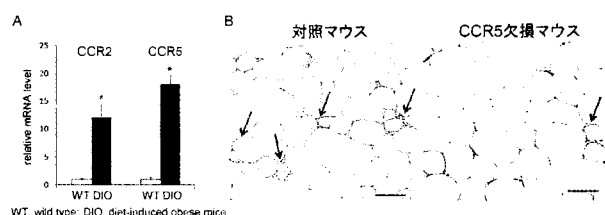


図6. 脂肪組織の炎症とケモカイン受容体
高脂肪食を投与した肥満モデルマウスの脂肪組織において、マクロファージの浸潤に先行してCCR2と同様にCCR5の遺伝子発現は増加した(A)。CCR5欠損マウスでは高脂肪食により対照マウスと同程度に脂肪組織は肥大したが、マクロファージの浸潤は減少し、インスリン抵抗性は減弱していた。

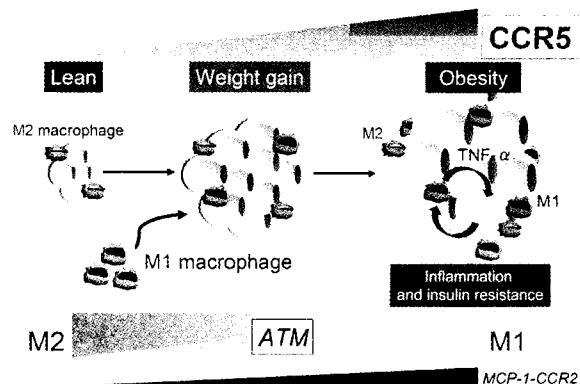


図7. CCR5による脂肪組織マクロファージの浸潤と極性の調節
CCR5欠損による脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の減弱には、脂肪組織マクロファージの量の変化のみならず質的な変化、つまりM1からM2へとダイナミックな表現型シフトが寄与する。

マウスは高脂肪食により対照マウスと同程度に脂肪組織は肥大したが、インスリン抵抗性は減弱していた(図6)。CCR5欠損マウスにおける脂肪組織へのマクロファージの浸潤は対照マウスに比し有意に減少し、中でも、炎症惹起性のM1マクロファージ(CD11c⁺CD301⁻)が減少していた。逆に、炎症抑制性のM2マクロファージ(CD11c⁻CD301⁺)は増加し、その結果、M2/M1比が増加しており、CCR5欠損マウスでは総じて、脂肪組織マクロファージ数の低下のみならずM1からM2優位へとマクロファージの極性が大きく変化していた。すなわち、CCR5欠損による脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の減弱には脂肪組織マクロファージの量の変化のみならず質的な変化、つまりM1からM2へとダイナミックな表現型シフトが寄与していることが明らかとなった(図7)²⁵⁾。実際にヒトでは、マクロファージの浸潤が確認されている高度肥満者の内臓脂肪において、MCP-1-CCR2のみならずその他のCCケモカイン(CCL5, CCL7, CCL8, CCL11)とその受容体の発現(CCR1, CCR3, CCR5)が亢進していることが報告されており²⁶⁾、脂肪組織の炎症を基盤としたインスリン抵抗性の発症に複数のケモカインシステムの関与が示唆される。しかしながら、肥満によるケモカインの発現制御や、ケモカインによるM2マクロファージやT細胞等の他の炎症細胞の動態制御、また、50に上るケモカインの代謝疾患の病態形成における役割分担など、未解明な問題は数多く残っている。

おわりに

神経変性疾患や膵β細胞障害といった領域を中心にこれまで発展してきた小胞体ストレスに関する研究は、近年、インスリン抵抗性や2型糖尿病、脂肪肝といった肥満に関連した代謝疾患においても新たな展開をみせている。一方、自然免疫とエネルギー代謝の関連性は古くから知られていたが、脂肪組織などの代謝臓器に浸潤するマクロファージが慢性炎症とインスリン抵抗性をつなぐ主役であることが次第に明らかとなってきた。さらに最近では、脂肪酸はToll-Like受容体(TLR)4を介し、炎症を誘導して細胞毒性をもたらすという経路は脂肪組織や膵β細胞、肝臓において、各々、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全、NASHの病態形成に共通するメカニズムとして重要であることも示されている。近い将来、このようなストレス応答や炎症の制御を介した代謝疾患の新しい治療法が開発されることを期待したい。

謝 辞

本誌執筆にあたりご指導を賜りました金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学 金子周一教授、ならびに研究のご指導を賜りました同講座 眞俊成准教授に深謝いたします。また、本研究成果において様々な方面からご協力をいただきました恒常性制御学教室の教室員、ならびに脳・肝インターフェースメディスン研究センター細胞代謝栄養学講座の研究員一同に感謝申し上げます。最後に、今回の執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会編集委員長 井関尚一教授、ならびに関係方々に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Ginsberg HN: New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 106: 2137-42, 2002
- 2) Fisher EA and Ginsberg HN: Complexity in the secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Biol Chem* 277: 17377-80, 2002
- 3) Harding HP, Calton M, Urano F, Novoa I and Ron D: Transcriptional and translational control in the Mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Cell Dev Biol* 18: 575-99, 2002
- 4) Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E,

- Tuncman G, Gorgun C, Glimcher LH, Hotamisligil GS: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306: 457-461, 2004
- 5) Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Gorgun CZ, Hotamisligil GS: Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 313: 1137-1140, 2006
- 6) Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL: Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E462-468, 2005
- 7) Brown MS, Goldstein JL: Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 7: 95-96, 2008
- 8) Ota T, Gayet C, Ginsberg HN: Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J Clin Invest* 118: 316-332, 2008
- 9) Caviglia JM, Gayet C, Ota T, Hernandez-Ono A, Conlon DM, Jiang H, Fisher EA, Ginsberg HN: Different fatty acids inhibit apoB100 secretion by different pathways: unique roles for ER stress, ceramide, and autophagy. *J Lipid Res* 52: 1636-1651, 2011
- 10) Su Q, Tsai J, Xu E, Qiu W, Bereczki E, Santha M, Adeli K: Apolipoprotein B100 acts as a molecular link between lipid-induced endoplasmic reticulum stress and hepatic insulin resistance. *Hepatology* 50: 77-84, 2009
- 11) Ota T, Takamura T, Kurita S, Matsuzawa N, Kita Y, Uno M, Akahori H, Misu H, Sakurai M, Zen Y, Nakanuma Y, Kaneko S: Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 132: 282-293, 2007
- 12) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldello A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-2307, 2006
- 13) Ota T, Takamura T, Kaneko S: Pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 356: 1068; author reply 1068-1069, 2007
- 14) Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, Misu H, Ota T, Ando H, Yokoyama M, Honda M, Zen Y, Nakanuma Y, Miyamoto K, Kaneko S: Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology* 46: 1392-1403, 2007
- 15) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91, 1993
- 16) Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1796-1808, 2003
- 17) Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112: 1821-1830, 2003
- 18) Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR: Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117: 175-184, 2007
- 19) Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Eagle AR, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A: Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 447: 1116-1120, 2007
- 20) Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M: The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 25: 677-686, 2004
- 21) Luster AD: Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338: 436-445, 1998
- 22) Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K, Kasuga M: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 116: 1494-1505, 2006
- 23) Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, Charo I, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 116: 115-124, 2006
- 24) Inouye KE, Shi H, Howard JK, Daly CH, Lord GM, Rollins BJ, Flier JS: Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. *Diabetes* 56: 2242-2250, 2007
- 25) Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto K, Ginsberg HN, Mukaida N, Kaneko S and Ota T: CCR5 Plays a Critical Role in Obesity-Induced Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance by Regulating Both Macrophage Recruitment and M1/M2 Status. *Diabetes* 61: 1680-90, 2012
- 26) Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Zlabinger GJ, Stulnig TM: CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3215-3221, 2008