

メタボリックシンドロームにおける脂肪肝の成因的役割—文献的考察

¹東京女子医科大学医学部内科学（第三）²戸塚ロイヤルクリニックナカガミ トモコ ウチガタ ヤスコ ワサダ タロウ
中神 朋子¹・内潟 安子¹・植田 太郎²

（受理 平成25年4月22日）

Pathogenic Role of Fatty Liver in Metabolic Syndrome: Literature Review

Tomoko NAKAGAMI¹, Yasuko UCHIGATA¹ and Taro WASADA²¹Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Totsuka Royal Clinic

Metabolic syndrome (MetS) is believed to be caused by visceral fat accumulation (VFA), but no definitive causal relationship has been demonstrated. Recent studies have shown that fatty liver (FL), highly coexistent with VFA, strongly associates with MetS independently of VFA. The Framingham Heart Study revealed that the presence of FL is associated with MetS independently of visceral fat and increased fat is merely one of inducing factors for fatty liver. FL occurs when the sum of triglyceride synthesis by the supply of free fatty acid (FFA) and de novo synthesis of triglycerides exceeds the sum of combustion and very-low-density lipoprotein-triglyceride secretion. FL is considered to result from insulin resistance due to VFA, since insulin resistance can cause excessive FFA supply. Even without insulin resistance, however, FL may occur with high-fat diet. A group of liver-generated proteins (hepatokines) have been shown to play a role in the mechanism in which FL induces insulin resistance, with the hypothesis being increasingly supported that FL lies at the root of MetS. Despite the difficulty of assessing VFA and FL separately, improved methodologies have increasingly highlighted the significance of FL. Prospective studies will elucidate a possible causal relationship between FL and MetS.

Key Words: fatty liver, insulin resistance, visceral fat, hepatokine

はじめに

わが国ではメタボリックシンドローム (MetS) の概念は既に定着し、独自の診断基準を用いてその予防対策が国を挙げて行われている。しかし世界的にみると、MetSの診断基準に複数が存在し統一性を欠くこと、臨床的にMetSと診断することの意義が問われていることなど、MetSの捉え方には、我々¹⁾の報告ならびに過去の総説²⁾にもあるように、温度差があるよう思われる。勿論、MetSの予防医学的重要性を疑うものではないが、未だ概念の科学性が明確になっていない、すなわち、MetSの病態発生 (pathogenesis) が未だ完全には解明されていないことに根差しているように思われる。

今日、内臓脂肪の蓄積 (visceral adiposity :

VA) は、国際糖尿病連合 (IDF) およびわが国における MetS 診断基準の必須項目に挙げられており、MetS の基盤病態とされている。VA は MetS の構成因子すなわち血糖高値、脂質異常、高血圧と強く相関することに加え、肥大化した内臓脂肪細胞からは遊離脂肪酸 (FFA) をはじめ多数のアディポカインの産生分泌異常が生じ、それが門脈を介して直接肝臓に影響するという“門脈仮説”が強調されてきた。しかし“門脈仮説”を支持する堅固な証拠は得られていない^{3)~5)}。つまり、VA と MetS との関係は依然 association の域を出るものではなく、両者の間に明確な因果関係 (causal relationship) は立証されていないのである。一方で、VA と共存性の高い肝臓の脂肪蓄積が VA とは独立して、かつ VA より強く

MetSと相関するという知見が集積されつつある。本稿では、この分野の代表的研究を取り上げ、MetSの基盤病態に脂肪肝（FL）があるという立場に立って、これまでの報告を考察してみたい。

1. 「脂肪肝（FL）は内臓脂肪蓄積（VA）とは独立してMetSと関連する」を支持する成績

1) The Framingham Heart Study⁶⁾

この研究は、Framingham Heart Studyのコホートの中から、腹部のマルチスライスCTを撮り、肝脂肪（LFAT）、腹部皮下脂肪（ASCF）、内臓脂肪（VF）を評価し得た2,589名（平均年齢51歳、BMI27.6kg/m²、女性51%）からなる大規模な横断調査である。この研究はある目的のもとに選択された対象ではないということの意義は大きい。

本研究ではVFおよびASCFは単一断面積ではなく、第1仙骨から12.5cm上部までをカバーする25枚のスライス像より容積として算出された。LFATは肝の3ヵ所と脾の2ヵ所の平均computed tomograph（CT）値の比（肝/脾）を求め、1.1以下を脂肪肝（FL）有りとしたところ、FLを有する群は有しない群に対して、以下の相対危険度（OR）が有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。すなわち糖尿病は2.98（95%信頼区間：2.12-4.21）、インスリン抵抗性（IR）は6.16（4.90-7.76）、MetSは5.22（4.15-6.57）、高血圧は2.73（2.16-3.44）、空腹時血糖高値（IFG）は2.95（2.32-3.75）であった。また、中性脂肪、収縮期血圧、拡張期血圧、high density lipoprotein cholesterol（HDL）コレステロール、アディポネクチンもすべて有意であった（ $p < 0.001$ ）。そして、VFを含む肥満指数（BMI、臍高位腹囲、ASCF）で調整後も、収縮期および拡張期血圧を除いてこの関係はなお有意であった。すなわちFLの存在は内臓脂肪の増加とは独立して、IR、糖・脂質異常やMetSと関連することを示したことになる。注目されるのは、LFATと最も相関が強かったのはVFであったが、両者の相関係数（ r ）は0.34と比較的弱い関係にあり、VAはFL発症の成因の一部に過ぎないとされたことであった。

2) The AGES-Reykjavik Study⁷⁾

この調査はFramingham Heart Studyに次ぐ大規模調査で、平均年齢が75歳を超える2,495名の住民を対象としている。CT画像からVF、LFATをそれぞれ測定し、MetSにおいてVFとLFATのどちらが重要な脂肪であるかを検討するため、両脂肪の1-標準偏差（1SD）の増加とMetSとのORを、研究対象者のBMIで層別して検討した。

その結果、VFのMetSに対するORはBMIが高くなるにつれて低下した。一方、LFATのMetSに対するORはBMIの高い群で高くなった。すなわちLFATとVFは相互に独立してMetSと関連するが、その関係はBMIによって修飾され、VFが肥満の強い群でMetSとの関連が減弱するのに対し、LFATでは逆に肥満の強い群でMetSとの関連性が増強することから、LFとVAはそれぞれ異なったメカニズムでMetSの発症に影響を持つと推論された。

3) Seppälä-Lindroos, Yki-Järvinen らの成績⁸⁾

この調査の対象は30名の非糖尿病男性（30~55歳）である。Proton（¹H）magnetic resonance spectroscopy（PMRS）で測定したLFATの中央値によって対象者は高LFAT群（ $10.5 \pm 2.0\%$ ）と低LFAT群（ $1.7 \pm 0.2\%$ ）の2群に分け比較された。ASCFとVAは、MRIを用いて腰椎L4/5の境界から上下8cmの範囲を16スライスして、容積として算定された。

両群の年齢、BMI、W/H比、体脂肪率、皮下脂肪、VA（ $3,075 \pm 340$ vs $3,208 \pm 261 \text{cm}^3 \times 10^{-3}$ ）および最大酸素消費量（ VO_2max ）に差は認められなかった。しかし、高LFAT群では空腹時血清インスリン（ 44 ± 3 vs $32 \pm 4 \text{pmol/l}$, $p = 0.016$ ）、CPR（ 0.78 ± 0.09 vs $0.47 \pm 0.06 \text{nmol/l}$, $p = 0.009$ ）、中性脂肪（ 1.4 ± 0.2 vs $0.9 \pm 0.09 \text{mmol/l}$, $p = 0.027$ ）、ALT（ 39 ± 4 vs $27 \pm 3 \text{U/l}$, $p = 0.035$ ）、 γ -GTP（ 41 ± 5 vs $20 \pm 2 \text{U/l}$, $p = 0.001$ ）はいずれも高値であり、HDLコレステロール（ 1.4 ± 0.08 vs $1.6 \pm 0.09 \text{mmol/l}$, $p = 0.042$ ）は低値であった。また主として骨格筋のインスリン感受性を示す糖取り込み率（Rd）は両群で同等であったが、インスリンによる肝糖産生（EGP）の抑制率は高LFAT群で低く（ 20 ± 12 vs $51 \pm 8 \text{mg/m}^2 \cdot \text{min}$, $p < 0.05$ ）、肝のIRが明らかであった。さらにインスリンによるFFAの抑制も高LFAT群で減弱していた（ 212 ± 13 vs $299 \pm 33 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.02$ ）。これらの結果は、LFAT量の差がVAとは無関係に肝IRをはじめ心血管代謝因子と関連することを示すものであった。

4) Tiikkainen, Yki-Järvinen らの成績⁹⁾

妊娠糖尿病の既往歴を有し、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）で糖尿病がないことを確認し得た27名の肥満女性（20~50歳、BMI28~35kg/m²）を対象にした研究で、LFAT、ASCF、VFの測定法はSeppälä-Lindroosら⁸⁾と同様である。全身のインスリン感受性は高インスリン正常血糖クランプ法で求めた。

LFATを対象者の中央値（容積率：5%）で2群に

分けると、高 LFAT 群では $9.8 \pm 1.5\%$ (5~23%), 低 LFAT では $3.2 \pm 0.3\%$ (1.5~5%) であった。両群の年齢、飲酒量、BMI、WC、ASCF、VF ($1,698 \pm 123$ vs $1,506 \pm 150 \text{cm}^3$) および肝機能 (ALT, AST, γ -GTP) に有意差はみられなかった。しかし血中インスリン (14 ± 3 vs $10 \pm 1 \text{mU/l}$, $p < 0.05$), CPR (1.00 ± 0.08 vs $0.77 \pm 0.05 \text{nmol/l}$, $p = 0.02$) と中性脂肪 (1.93 ± 0.2 vs $1.11 \pm 0.1 \text{mmol/l}$, $p < 0.05$) は高 LFAT 群で高く、HDL コレステロール (1.1 ± 0.1 vs $1.3 \pm 0.1 \text{mmol/l}$, $p < 0.05$) は低値であった。またクランプ中の血清遊離脂肪酸 (FFA) も高 LFAT 群で有意に高値であった (304 ± 20 vs $243 \pm 17 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$)。さらに 24 時間の平均血圧は高 LFAT 群で高く、全身のインスリン感受性 (M 値) は有意に低値を示した (3.2 ± 0.4 vs $4.1 \pm 0.4 \text{mg/kg} \cdot \text{min}$, $p < 0.05$)。これらの結果から、彼らは肝臓の内臓蓄積が VF などの肥満指標とは独立して IR と関連すると結論した。

5) Nguyen-Duy, Ross らの成績¹⁰⁾

対象はドック受診者の中で、トレッドミル運動負荷で心拍数が年齢の最大予測値の 85% 以上に達し、糖尿病、高血圧、脂質異常などの代謝疾患がなく、かつ腹部 CT を撮影し得た 162 名の健常男性 (52.4 ± 6.1 歳, BMI $27.4 \pm 3.7 \text{kg/m}^2$) である。腹部脂肪は、背臥位で腸骨稜の中心部から心底部までの長軸断面 (40 スライス) の CT 像から算出した。LFAT は肝と脾の各 2 点の平均 CT 値の比から求めた。

その結果、VF は ASCF、心肺持久力、アルコール摂取量を補正した後、空腹時血糖、中性脂肪、HDL コレステロール、総コレステロール/HDL コレステロール比と有意な相関を示し、最も相関の高い LFAT で補正後も中性脂肪、HDL コレステロール、総コレステロール/HDL コレステロール比と有意な相関を示した。ASCF は代謝活性が高いとされる深部と表層に分けて検討したが、いずれも有意の関係は見出されなかった。一方、LFAT は VF で補正した後も空腹時血糖、中性脂肪と有意な相関を示した。これらの結果から、VF と LFAT はそれぞれ独立して MetS の各因子と関連するが、異なるヘルスリスクである可能性が示唆された。

6) D'Adamo らの成績¹¹⁾

これは、肥満小児 43 名 (平均年齢 13.6 歳, BMI 35.6kg/m^2) において、VF、ASCF および筋肉内脂肪 (IMCL) を同等に調整し、肝内脂肪量 (IHTG) のみ異なる 2 群を設定した成績である。

その結果、高 IHTG 群 ($17.1 \pm 2.37\%$, $n = 23$) は

低 IHTG 群 ($1.11 \pm 0.34\%$, $n = 20$) に比べて、空腹時および 75gOGTT2 時間のインスリン、空腹時 CPR、HOMA-IR は高く、アディポネクチンは低く、インスリン作用については肝糖産生抑制、筋肉の糖取り込みが低率であった。脂肪分解の抑制率は有意差を示さなかったが、血中 FFA はインスリンが高値にもかかわらず高値であった。すなわち肝脂肪の増加は、内臓脂肪や筋肉内脂肪量とは独立して、早期にインスリン抵抗性を惹き起こす中心的役割を果たすことが示された。

2. 「脂肪肝 (FL) は内臓脂肪蓄積 (VA) と比べより強く MetS と関連する」を支持する成績

1) Stefan, Häring らの成績¹²⁾

平均年齢が 45 歳 (18~69 歳) の 314 名を対象に、総体脂肪、VF、SCF は MRI で、LFAT、IMCL は PMRS で測定された研究である。BMI から正常体重 (BMI 25kg/m^2 未満)、過体重 ($25.0 \sim 29.9 \text{kg/m}^2$) と肥満 (30kg/m^2 以上) の 3 群に分け、肥満群ではさらに 75gOGTT を行い、Matsuda ら¹³⁾ の方法によりインスリン感受性指数が上位 1/4 の“肥満-IS 群”と下位 3/4 の“肥満-IR 群”の合計 4 群に分けて解析した。

その結果、VF 量は正常体重群に比べ過体重および肥満群で高値 ($p < 0.05$) であったが、肥満の 2 群間 (IS 群と IR 群) に有意差はみられなかった。これに対して、筋肉や肝臓の脂肪量は“肥満-IS 群”では“肥満-IR 群”に比べて有意に少なかった。インスリン感受性指数は“肥満-IR 群”に比べ“肥満-IS 群”で有意に高く (17.4 ± 0.9 vs 7.3 ± 0.3 , $p < 0.05$)、正常体重群とほぼ同等であった。総頸動脈の IMT は正常体重群で最小 ($0.51 \pm 0.02 \text{mm}$)、“肥満-IS 群”は“肥満-IR 群”に比べ有意に低値であった (0.54 ± 0.02 vs $0.59 \pm 0.01 \text{mm}$, $p < 0.05$)。

これらの結果から、IR を伴わない肥満 (metabolically benign obesity : MBO) の存在が確認され、このタイプでは動脈硬化徴候の乏しいことが示された。さらに重要なことは、この MBO のインスリン感受性を決めているのは VF ではなく筋肉や肝臓の脂肪といった異所性の脂肪蓄積であることが示されたことである。

2) Koska, Bunt らの成績¹⁴⁾

耐糖能が正常な肥満ピマインディアン 53 名 (27 ± 8 歳, 体脂肪 $35 \pm 5\%$) を対象に、3-³H]グルコース持続注入を併用するグルコースクランプ法によって M 値と肝糖産生 EGP (すなわち肝-IR) を測定し、皮下脂肪と大腿筋の針生検でそれぞれ脂肪細胞径

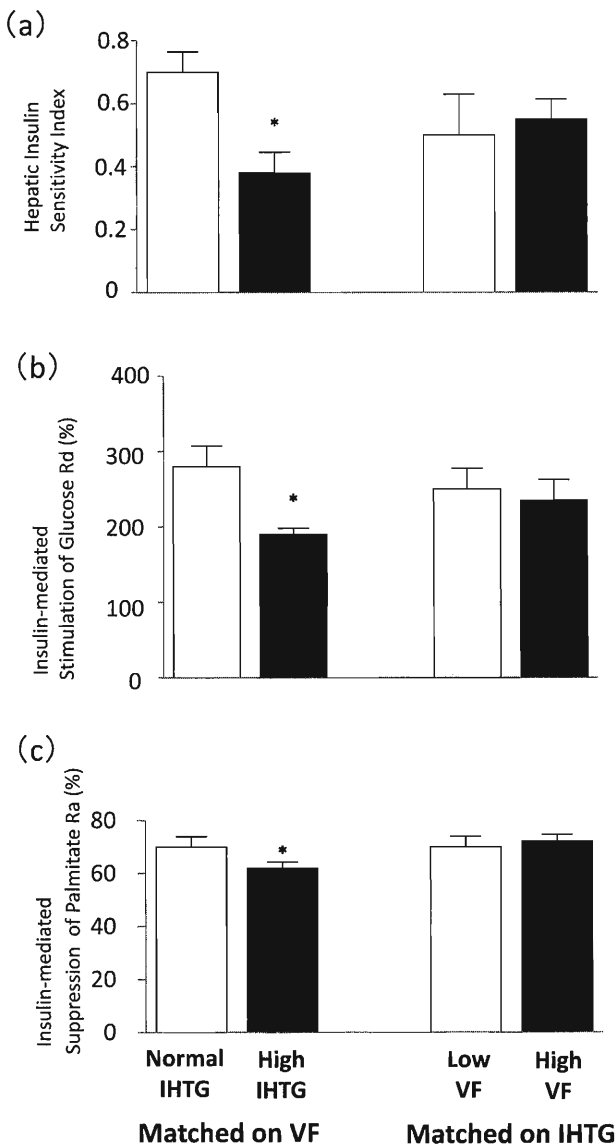


Fig. 1 Insulin sensitivity of the liver (a), skeletal muscle (b), and adipose tissue (c) in subjects matched on visceral adipose tissue (VAT) volume with either a normal or high intrahepatic triglyceride (IHTG) content and subjects matched on IHTG content with either a low or high VAT volume. AU, arbitrary units. Values are the mean \pm SEM.

*Significant difference from the corresponding value in the normal IHTG group, $p < 0.05$.

(AD) と筋細胞内脂質量 (IMCL) を計測した。また MRI で VF の容積と、皮下脂肪 (=100) と脾 (=0) の T1 吸収強度をリファランスとして LFAT を算定した。

その結果、LFAT は M 値、肝-IR、血中アディポネクチン、AD とそれぞれ有意の相関を示したが、VF は肝-IR、AD とは相関せず、M 値とのみ相関した。しかし多変量解析では M 値と有意な相関が認め

られたのは VF ではなく、LFAT のみであった。すなわち肥満者のインスリン感受性と一次的に関連を有するのは肝脂肪量であった。

3) Fabbrini, Klein らの成績¹⁵⁾

非糖尿病肥満者において、VF と肝内トリグリセリド (IHTG) のどちらが単独で MetS の代謝因子とより強く相関するかを検討するために、我々は以下の 2 群を設定した。すなわち VF は同等であるが IHTG の異なる 2 群と、IHTG は同等であるが VF が異なる 2 群である。各群の年齢、性、BMI、体脂肪率は同等であった。方法としては安定アイソトープ標識法と 2 段階の高インスリン正常血糖クランプ法を組み合わせ、肝臓、骨格筋、脂肪組織のインスリン感受性を分別測定し、また VLDL-TG の肝分泌量を測定した。

その結果、IHTG をマッチさせた場合、VF の異なる 2 群間 (766 ± 77 vs $1,946 \pm 319 \text{ cm}^3$) では血糖、インスリン、総アディポネクチン、FFA、VLDL-TG、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールおよび肝糖産生、パルミテート産生率 (脂肪分解) に差はなく、肝、脂肪、筋のインスリン感受性にも有意差は認められなかった。これに対して VF をマッチさせた場合は、高 IHTG 群 ($25.3 \pm 3.5\%$ 肝容積率) は正常 IHTG 群 ($3.6 \pm 0.5\%$) に比べ、血中インスリンは高く (21 ± 3 vs $12 \pm 1 \mu\text{U/ml}$, $p < 0.01$)、総アディポネクチンは低く (4.25 ± 0.32 vs $7.85 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$)、インスリン感受性は正常 IHTG 群に比べ肝で 41%、脂肪組織で 13%、筋で 36% それぞれ低下 ($p < 0.01$) することが示された (Fig. 1)。

また VLDL-TG の分泌率は IHTG をマッチさせた場合、VF の違いによる差は認められなかったのに対し、VF をマッチさせると、高 IHTG 群 ($23 \pm 2 \mu\text{mol/min}$) では正常 IHTG 群 ($12 \pm 1 \mu\text{mol/min}$) に比べ約 2 倍の高値を示した ($p < 0.001$) (Fig. 2)。

さらに VLDL-TG の脂肪酸の由来を検討すると、高 IHTG 群では正常 IHTG 群に比べ “non-systemic fatty acids” (主として肝内 TG の分解による脂肪酸) から来る部分が多かった (58 ± 4 vs $28 \pm 4\%$, $p < 0.001$)。すなわち VLDL-TG (血中 TG のほとんどはこの中に含まれる) の合成は、主として皮下脂肪からくる FFA よりも肝内 TG の分解からくる部分が大きいことを示すものであり、FL に伴う血清脂質異常は肥満とくに内臓脂肪型肥満よりも FL 自体の脂質代謝異常に関連することが示唆された。

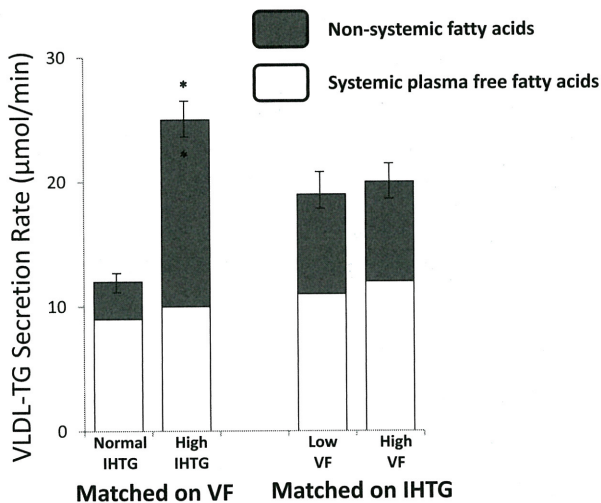


Fig. 2 Very-low-density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) secretion rate in subjects matched on visceral adipose tissue (VAT) volume with either a normal or high intrahepatic triglyceride (IHTG) content and in subjects matched on IHTG content with either a low or high VAT volume. Values are the mean \pm SEM.

*Significant difference from the corresponding value in the normal IHTG group, $p < 0.001$.

これらの結果は、インスリン標的組織のインスリン感受性は内臓脂肪ではなく、肝内脂肪量の多寡と関係し、高インスリン血症、低アディポネクチン血症、高TG血症などに関連することを示している。また年齢、性、BMI、%脂肪量、IHTG、VF、ASCFを独立変数とし、肝臓、筋肉、脂肪のインスリン感受性およびVLDL-TG分泌率の予測因子を多変量解析で分析すると、最良の説明因子はVFではなく、IHTGであった。

この論文が注目されるのは、現時点で最も信頼性の高い方法論を駆使したヒトの成績であるという点である。すなわちVFはMRIを使い、断面積ではなく容積 (volume) として測定し、IHTG量は $P(^1H)$ MRSを用いて測定している点、そしてさらに安定アイトープ希釈法と2用量のインスリン濃度を用いる正常血糖クランプ法を組み合わせ、肝のインスリン感受性は $[6,6-^2H_2]$ グルコースを指標にしてEGPの抑制率から、脂肪のインスリン感受性は $[2,2-^2H_2]$ パルミテートのRa (lipolysis) から、筋肉のそれは糖取り込み率 (Rd) からそれぞれ分別測定している点である。

ただし研究の限界として、VFおよびIHTGをマッチさせる過程で、対象の選択にバイアスがかかる可能性が残ることを指摘しておかなければならない。

3. 脂肪肝 (FL) の病態発生 (Pathogenesis)

肝臓はFFAを代謝的に安全なTGにエステル化し、また分泌も行っているため、TGの産生と輸出のバランスが黒字に傾くと肝細胞内に脂肪蓄積が生じる。すなわち脂肪肝は肝臓へ過剰供給されたFFAの再エステル化によるTG合成亢進と肝臓でのde novo合成の和が、ミトコンドリア内での酸化燃焼とVLDL-TGの分泌の和を上回った結果であるといえる。ここではこれらの要因についてみていきたい。

1) 肝臓へのFFAの供給増加

Donnellyら¹⁶⁾は非アルコール性脂肪肝 (NAFLD、1日飲酒量エタノール換算20~30g以下の脂肪肝) 患者の肝脂肪 (ほとんどがTG) および血中に分泌されるVLDL-TGの脂肪酸 (FA) がどこから来たか、その由来をアイソトープ標識法で詳細に検討した。9名の生検で確定したNAFLD患者 (44 \pm 10歳、アルコール消費量 $<$ 20g/日) に、生検までの4日間下記のRIトレーサーを持続静注し、肝TG、VLDL-TGのFAをそれぞれガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー法で分析した。

その結果、肝のTGの59.0 \pm 9.9%は血中のFFA ($1,2,3,4-^{13}C_4$ -パルミテート) から、26.1 \pm 6.7%はde novoの合成 ($^{13}C_1$ -アセテート) から、14.9 \pm 7.0%は食事のTG ($^2H_{31}$ -グリセロール-3パルミチン) から、それぞれ由来することを示した。VLDL-TGのFA組成は肝臓のそれとほぼ同じパターンであった。このことからNAFLDの肝脂肪およびVLDL-TGの合成は血中FFAおよび肝細胞でのde novo合成による部分の大きいことが明らかになった。

血中FFAは健常者では絶食あるいは脂肪食後などで増加するが、持続的に上昇がみられるのは肥満や糖尿病といったIRの病態である。IRではホルモン感受性リパーゼが活性化し、脂肪分解が亢進し、慢性的に高FFA血症となる。NAFLDの発症にIRを第一の前提として挙げる理由がここにある。

肝臓に運ばれるFFAが体のどの部位の脂肪分解に由来するかについては、Nielsen, Jensenら⁴⁾の成績がある。それによると肥満者では門脈血中FFAの平均20%、非肥満者ではわずか5%がVFに由来し、一方、骨格筋へは全循環血中FFAの14%のみがVF由来であった。すなわち肝および骨格筋に動員されるFFAのうち、VFに由来する部分は決して大きくないことを示した。

VFには β アドレナージック受容体が多く、易分解性といわれている¹⁷⁾が、全身の皮下脂肪に比べ

ば絶対量が少なく(5~25%), FFAの供給源としての比重は低いものと考えられる。従来、肝臓でのFFAの取り込みは受動的で、血中濃度に直接依存するとされていたが、その後CD36の発見により、これを介して約60%が組織に取り込まれることが明らかになった。Fabbriniら¹⁹⁾はNAFLD患者の脂肪組織と筋肉でのCD36の発現(mRNAと蛋白)を検討したところ、脂肪組織では発現が低下し、反対に筋肉では発現が増加していた。他の成績¹⁸⁾とも併せ、おそらく肝臓でも筋肉同様に発現が高まっており、FFAが本来の貯蔵場所(皮下脂肪組織)から異所性部位(肝臓、筋肉)へ向いていることを示唆する成績といえる。

2) de novo 合成

エネルギー過多状態では、グルコースはピルビン酸からミトコンドリア内のTCAサイクルに入り、クエン酸となり、再び細胞質でacyl-CoA→マロニールCoA→パルミチン酸(C16:0)→ステアリン酸(C18:0)→オレイン酸(C18:1)に変わる。この過程はインスリンとグルコースにより別々に調節されている。すなわち高インスリン血症は転写因子のSREBP-1を誘導し、脂肪合成へ向かうほとんどの遺伝子を活性化する。同時に高血糖が存在するとChREBPが活性化され、さらに脂肪合成を高めるが、とくに解糖系から脂肪合成への橋渡し酵素であるピルビン酸キナーゼ(肝型PK)を活性化する(ChREBPノックアウトマウスではこの酵素の発現は約90%減じる)。またPPAR γ もNAFLDの発症に関係するようであるが、詳細は不明である。

3) TGの燃焼

脂肪の燃焼(FFAの β 酸化)の律速段階であるFFAのミトコンドリア内への移行は、マロニールCoAが鍵を握っている。マロニールCoAはFFAの輸送蛋白であるCPT-1の活性を抑制するからである。すなわち高インスリン血症下ではマロニールCoAが増加し、脂肪合成が高まり、脂肪の燃焼は減って肝臓の脂肪蓄積が増加する。一方、IRでAMPキナーゼの活性が低下すると、脂肪の酸化が落ち、ATPの産生が低下する。運動やメトホルミンやチアゾリジン誘導体はAMPKを活性化し、脂肪の燃焼を促進して、LFAT量を減少させる。

4) VLDL-TGの分泌

肝臓で生成されたTGは脂肪滴(lipid droplets)の中に貯えられるか、VLDLにパッケージされて血中に分泌される。肝のVLDL-TG分泌率はFLでは正

常に比べ2倍近く増加する。しかしこの違いはVF量の差ではみられなかった。すなわちFLではLFAT量の増加に伴いVLDL-TGの分泌が増加しており、血中TGの高値と符合する。しかしVLDL-TGの分泌はやがてプラトーに達するため、LFATを相殺するには至らないのである。

4. 脂肪肝(FL)におけるインスリン抵抗性のメカニズム

FLにおけるIRの細胞内メカニズムには、第一にDAG/PKCの活性化によるインスリンのシグナル伝達障害、第二にJNKあるいはIKK- β を介するNF- κ B経路の活性化、第三に小胞体(ER)ストレスによる障害などが挙げられている。しかしこれらはいずれも動物モデルにおいて示されたメカニズムであり、ヒトに敷衍できるか不明である。

Kumashiro, Shulmanら¹⁹⁾は非糖尿病の高度肥満者37名(BMI $48.4 \pm 8.8 \text{ kg/m}^2$)の肥満症治療手術(bariatric surgery)中に肝組織を生検し、検討した。その結果、HOMA-IR(主として肝のIR)を予測する最大の因子は肝細胞lipid droplets中のDAG量であり($R=0.80, p<0.001$)、肝インスリン感受性の64%を説明しえた。またDAG量は肝のPKC ϵ 活性と強い相関を示した($R=0.67, p<0.001$)。しかしその他の脂質代謝物(fatty acyl-CoA, ceramide)および炎症マーカー(TNF α , IL-1 β , IL-6, hs-CRP)の血漿濃度や肝発現とHOMA-IRの間には有意な関係はみられなかった。さらに一部の小胞体ストレスマーカーとは弱い相関が認められるのみであり、炎症性サイトカインおよび小胞体ストレスはいずれもIRの大きな原因とはなりえないとした。すなわちヒトでは、高脂肪食による肝細胞内(筋肉でも同じ)のDAGの増加が、PKC(肝では ϵ 、筋では θ)を活性化し、これがIRS-1/2のセリン/スレオニン残基をリン酸化するために、インスリン受容体のチロシンキナーゼが阻害され、IRS-1/2-PI3キナーゼ-Akt2の阻害が起き、糖輸送担体GLUT(肝ではGLUT2、筋ではGLUT4)の膜移行が低下して、グルコースの取り込みが落ち、さらに下流ではグリコーゲン合成酵素(GS)活性の低下、糖新生の亢進による肝糖産生の増加など、肝のIRが発現するとした。

Bodenら²⁰⁾は肥満とIRをリンクする生理的物質の条件として、①肥満で血中に増加する、②その血中レベルが生理的範囲の増加でIRが高まる、③その血中レベルの低下でIRが改善する、の3つを挙げ、これを満たすのはFFA以外に外にないとした。

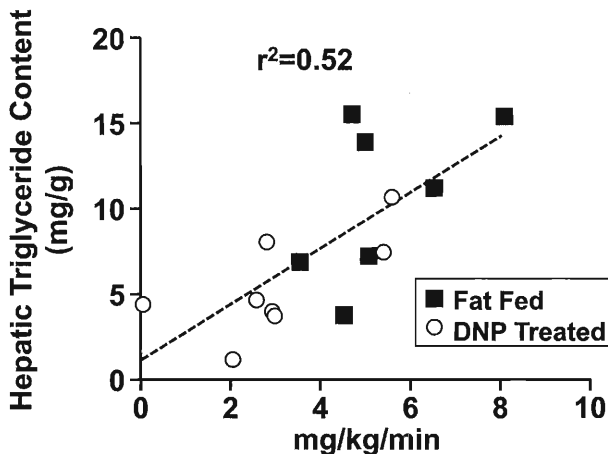


Fig. 3 Clamped EGP plotted against the hepatic TG content

彼らは FFA による IR の機序を検討するために、高インスリン正常血糖クランプ下のラットにトリグリセリドエマルジョン+ヘパリンを4時間持続静注し、生理的レベル(1.5~2.5mM)の高 FFA 血症をつくった。その結果、2~4時間のタイムラグを置いて、対照(グリセロール注入)群に比べ全身の糖取り込み率 GIR の低下(主として骨格筋の IR)と、肝糖産生の増加(肝の IR)が有意差をもって示された²¹⁾。この間、肝細胞内の DAG は 210% 増加し、PKC- δ の活性化(細胞質→膜への移行)およびもう一つのセリン/スレオニンキナーゼである IKK- δ は 640% 増加し、NF- κ B は 73% 活性化がみられた。さらにこれに関連して炎症性サイトカインの TNF- α は 1,700%, IL-1 β は 440%, 血漿 MCP-1 は 220% 増加を示した²¹⁾。これらの成績から、高 FFA 血症によって惹起される肝臓の IR はまず肝細胞内に DAG (FFA のエステル化過程の中間代謝物で、PKC のアロステリックアクチベーター)の増加が生じ、PKC の活性化→インスリンのチロシンリン酸化カスケードにおける障害に加え、もう一つは NF- κ B 経路の活性化による炎症性サイトカインの誘導が関与する可能性を示した。

一般に、FL は IR の結果であるとする考え方が大勢をしめていることは前にも述べた。その主たる論拠は、IR があることによって脂肪分解が容易に起こり、過剰の FFA が肝臓に供給されること、そして同時に存在する高インスリン血症によって FFA の再エステル化および SREBP-1 の活性化による de novo の合成亢進とマロニール CoA の増加を介する脂肪酸の酸化燃焼の減少によって、肝臓における

TG の蓄積が高まるからである。

しかしこれに対しては、必ずしも前提としての IR がなくても、高脂肪食によって FL や IR は容易に導かれるとする Samuel らの成績²²⁾がある。Samuel らはラットを高脂肪食(59%fat)で3日間飼育すると、肝の TG および fatty acyl-CoA 含量は約3倍に増加したが、この時点で体重、SCF、VF(腸間膜重量を実測)や筋肉内脂肪の増加はみられなかった。この肝臓に蓄積した TG は脂肪酸組成(C18:2が優位)から、食餌に由来すると考えられた。この動物の空腹時血糖、インスリン、アディポネクチンおよび門脈血中の FFA、さらに血糖クランプ法による糖取り込み促進(GIR)および脂肪分解の抑制は対照と変わらず、唯一肝糖産生(EGP)の抑制率が対照の74%に比べ8%と低く、肝の IR が明らかであった。すなわち高脂肪食により短時日に肝臓のみに脂肪蓄積が起こり、末梢の IR を伴わずに肝の IR がもたらされたという結果であった。この動物にミトコンドリアの uncoupler (2,4-dinitrophenol) を投与し、肝に蓄積した脂肪の燃焼を促進すると、肝の TG 量と EGP は並行して減少し、肝の IR 改善が認められた(Fig. 3)。

一方、Boden ら²⁰⁾は IR の素因を持たないヒトにおいても、高 FFA 血症に曝露させると IR がもたらされることを証明したが、IR の発現までには約3時間のラグタイムが必要であった。これらの結果は、VF の蓄積や末梢(骨格筋や脂肪組織)の IR を伴わずに、肝の TG あるいはその代謝産物(DAG など)の蓄積のみで肝の IR が導かれることを明確に示したもので、両者の間には単なる association ではなく、因果関係(cause and effect relationship)が存在することを強く示唆する成績であるといえる。

さらに最近、FL が IR を惹起する機序に、肝臓で産生される一群の蛋白(ヘパトカイン)の役割が明らかになっている。その1つは fetuin-A^{23)~25)}で、もっぱら肝臓から分泌され、インスリンのシグナル伝達を強力に阻害する物質であるが、マウスでもヒトでも FL ではその産生が増加している。また fetuin-A はパルミチン酸など長鎖飽和脂肪酸で up-regulate され、その効果は NF- κ B によって mediate されることが示され、FFA による IR の機序に炎症の関与が想定されている。さらに fetuin-A は脂肪細胞に対して PPAR γ 、アディポネクチン、CD36 を down-regulate するなど anti-adipogenic に働き、肥満や IR と深い関係を有することも明らかになっている。

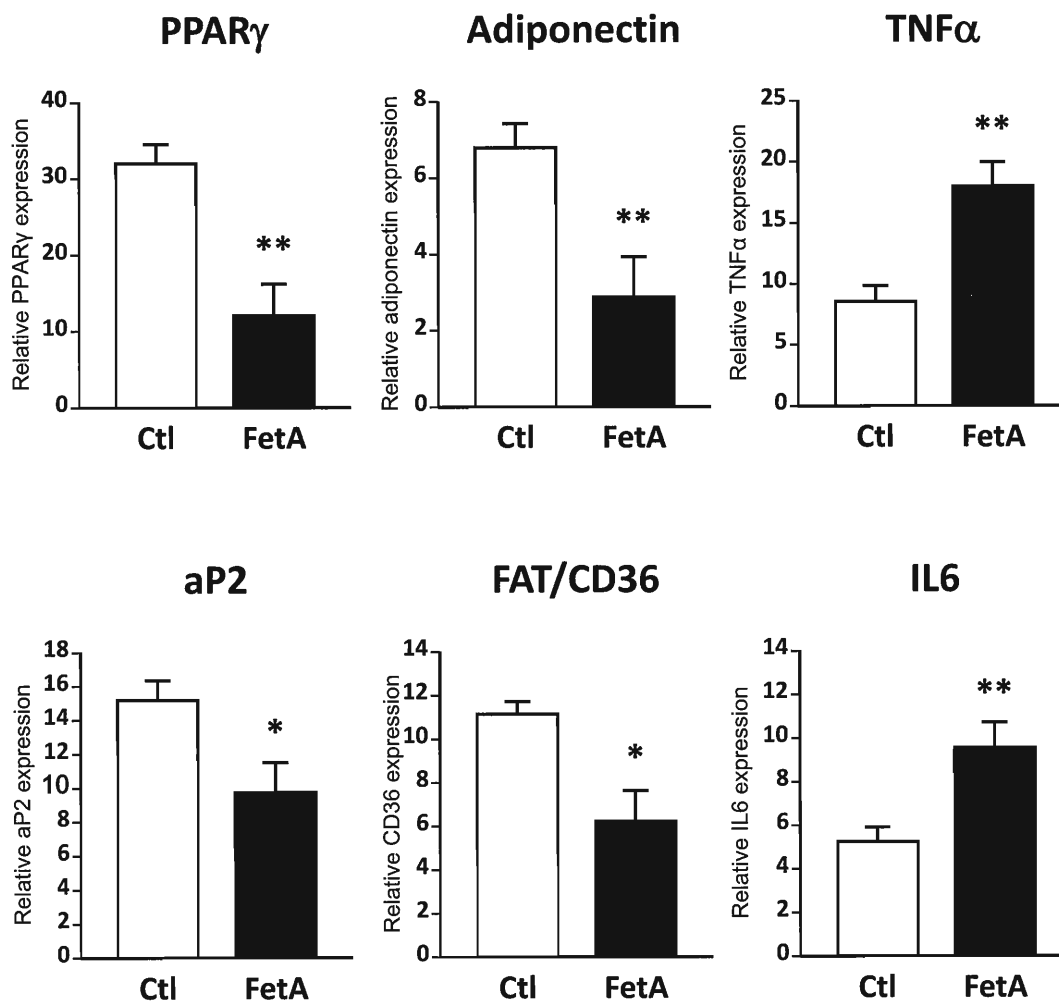


Fig. 4 3T3-L1 adipocytes were incubated without (Ctl) or with fetuin-A (FetA) in the presence of Ca^{2+} (1.5 mM). After termination of incubation, RNA was extracted and subjected to real-time PCR using specific primers for PPAR γ , adiponectin, TNF α , aP2, FAT/CD36, and IL-6. Values are the mean \pm SEM calculated from three independent experiments. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ compared with Ctl.

(Fig. 4). 2つ目は性ホルモン結合蛋白 (SHBP)²⁶⁾である。SHBPは肝臓から分泌され、2型糖尿病の発症に予防的に働くことが知られているが、FLでは産生が低下している。3つ目はセレノプロテインP²⁷⁾である。これは主に肝臓で産生され、必須微量元素のセレンを輸送する蛋白であるが、動物 (in vitro, in vivo)ではIRを惹起することが示されている。グルコースやパルミチン酸でup-regulateされ、インスリンでdown-regulateされる。過栄養では過剰に産生されている。これらの事実は、FLが必ずしもIRの結果ではなく、IRの原因となり得ることを示す事実であり、MetSの病態発生におけるFL源流説を支持する大きな根拠と考えられる。

おわりに

VFの増加とFLは多くの場合共存する。そのた

め、それぞれの代謝効果を分別して評価することが困難であった。VFが門脈の上流にあり、かつ多彩なサイトカインを増産する脂肪種としてスポットライトが当たったが、近年の精巧な方法論やヘパトカインなどの新たな知見によって、しだいにFLの重要性が明らかになりつつあるように思われる。一方、VAがFLよりも強くMetSと関連するという成績は、今回我々が調査した限りでは、見当たらなかった。今後はprospective studyによりFLとMetSの因果関係の解明が望まれる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Wasada T, Kasahara T, Wada J et al: Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more

- closely associated with insulin resistance in early stage of obesity. *Metabolism* **57**: 980–985, 2008
- 2) 植田太郎, 中神朋子: メタボリックシンドロームの源流は内臓脂肪蓄積ではなく, 非アルコール性脂肪肝である. *Diabetes Fronti* **19**: 528–539, 2008
 - 3) Klein S: The case of visceral fat: Argument for the defense. *J Clin Invest* **113**: 1530–1532, 2004
 - 4) Nielsen S, Guo ZK, Johnson CM et al: Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* **113**: 1582–1588, 2004
 - 5) Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME et al: Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* **56**: 1010–1013, 2007
 - 6) Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U et al: Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* **51**: 1979–1987, 2010
 - 7) Kim LJ, Nalls MA, Eiriksdottir G et al: Associations of visceral and liver fat with metabolic syndrome across the spectrum of obesity: The AGES-Reykjavik Study. *Obesity (Silver Spring)* **19**: 1265–1271, 2011
 - 8) Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen A-M et al: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 3023–3028, 2002
 - 9) Tiikkainen M, Tamminen M, Hakkinen A-M et al: Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res* **10**: 859–867, 2002
 - 10) Nguyen-Duy T-B, Nichaman MZ, Church TS et al: Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **284**: E1065–E1071, 2003
 - 11) D'Adamo E, Cali A, Weiss R et al: Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care* **33**: 1817–1822, 2010
 - 12) Stefan N, Kantartzis K, Machann J et al: Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* **168**: 1609–1616, 2008
 - 13) Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtain from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* **22**: 1462–1470, 1999
 - 14) Koska J, Stefan N, Permana PA et al: Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr* **87**: 295–302, 2008
 - 15) Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS et al: Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**: 15430–15435, 2009
 - 16) Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* **115**: 1343–1351, 2005
 - 17) Montague CT, O'Rahilly S: The perils of portliness: cause and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* **49**: 883–888, 2000
 - 18) Greco D, Kotronen A, Westerbacka J et al: Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **294**: G1281–G1287, 2008
 - 19) Kumashiro N, Erion DM, Zhang D et al: Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**: 16381–16385, 2011
 - 20) Boden G: Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am* **37**: 635–646, 2008
 - 21) Boden G, She P, Mozzoli M et al: Free fatty acids produce insulin resistance and activate the pro-inflammatory nuclear factor-kappa B pathway in rat liver. *Diabetes* **54**: 3458–3465, 2005
 - 22) Samuel VT, Liu Z-X, Qu X et al: Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* **279**: 32345–32353, 2004
 - 23) Auberger P, Falquerho L, Contreras JO et al: Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell* **58**: 631–640, 1989
 - 24) Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A et al: NF-kappa B mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J* **429**: 451–462, 2010
 - 25) Stefan N, Fritsche A, Weikert C et al: Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* **57**: 2762–2767, 2008
 - 26) Ding EL, Song Y, Manson JE et al: Sex hormone binding-globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* **361**: 1152–1163, 2009
 - 27) Misu H, Takamura T, Takayama H et al: A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* **12**: 483–495, 2010