

細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークからみた生活習慣病

小川佳宏

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 教授

ホルモンを中心とする液性因子をメディエータとする内分泌・代謝系、免疫細胞や炎症細胞が担う免疫・炎症系、交感神経や副交感神経による迅速な反応が特徴的な神経系は、時々刻々と変化する外的環境に対する代表的な生体の恒常性維持機構である。我々は日常生活において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、多種多様なストレスの質や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、多種多様な疾患を発症する。しかしながら、臓器間の代謝恒常性維持機構（臓器代謝ネットワーク）の全貌やその破綻による疾患発症の分子機構には不明の点が多い。

メタボリックシンドロームの概念は、内臓脂肪型肥満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る（図1）。

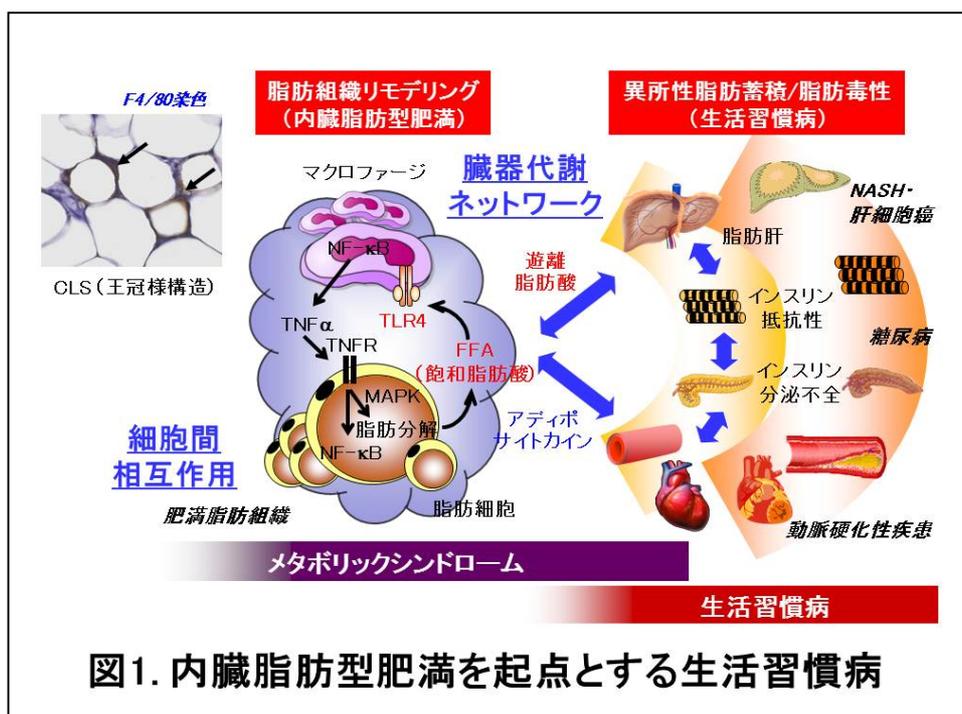
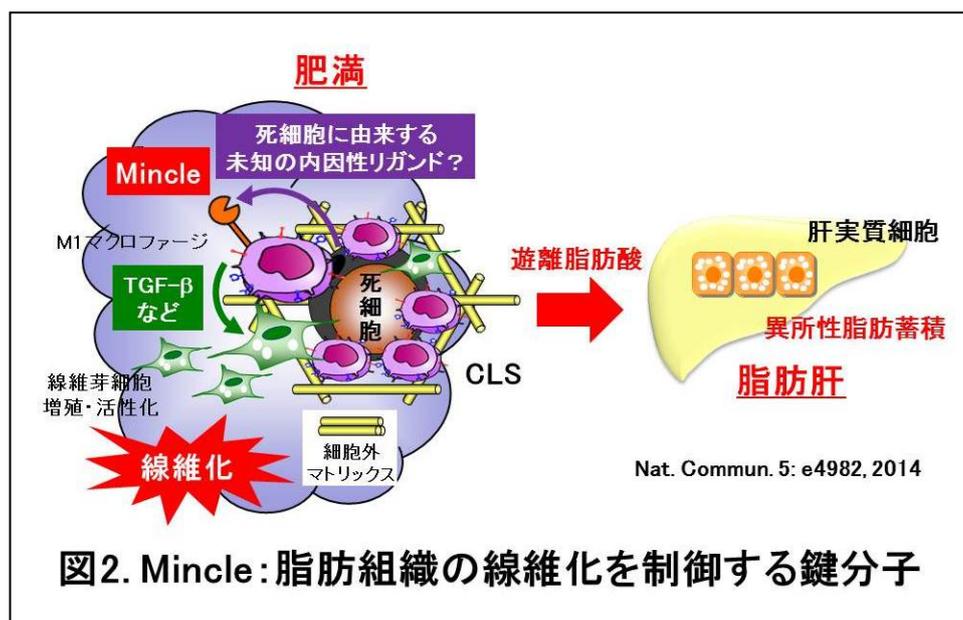


図1. 内臓脂肪型肥満を起点とする生活習慣病

一方、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を中心とする炎症細胞の浸潤、間質の線維化、アディポカイン産生調節の破綻のような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。我々は既に、肥満の脂肪組織では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) を介して間質に浸潤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 TNF α の産生が亢進し、これが脂肪細胞において炎症反応を増悪・慢性化することを世界に先駆けて報告した。興味深いことに、脂肪の過剰蓄積により肥大化して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処理するユニークな構造物 (crown-like structures (CLS) : 王冠様構造) が認められる。

我々は最近、肥満の脂肪組織のマクロファージでは飽和脂肪酸により TLR4 が活性化されると結核菌の病原体センサーである macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) が誘導されることを明らかにした。肥満の脂肪組織における Mincle の発現は CLS を構成するマクロファージにほぼ限局しており、細胞死に陥った脂肪細胞より放出される未知の内因性リガンドにより Mincle が活性化されると CLS において線維芽細胞が増殖・活性化し、脂肪組織の線維化を誘導することが明らかになった (図 2)。



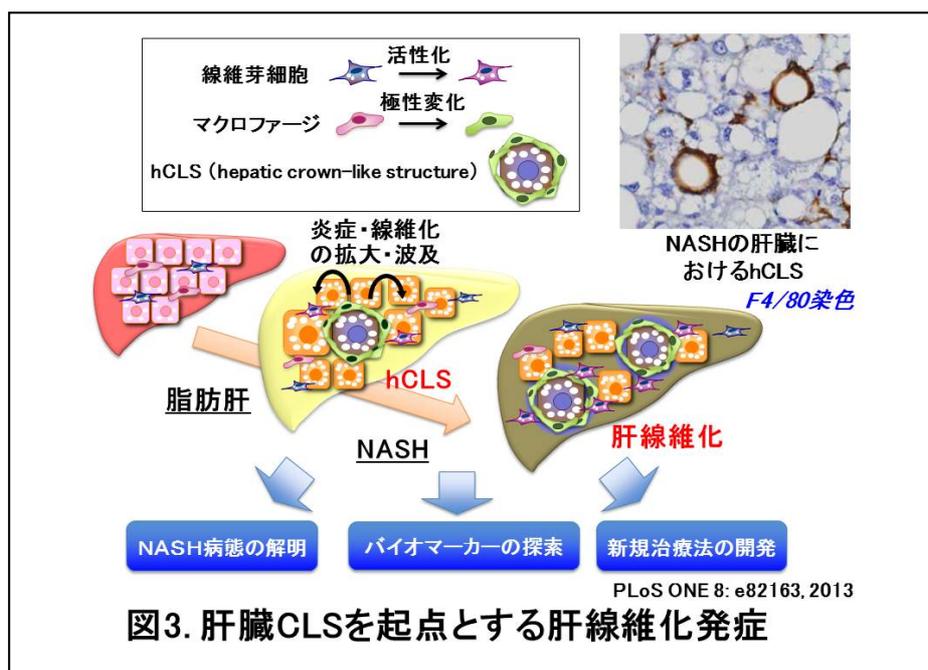
肥満の脂肪組織では CLS が起点となり慢性化した炎症反応や線維化により溢れ出た遊離脂肪酸は肝臓や骨格筋などの非脂肪組織に運ばれて異所性脂肪として蓄積し、糖尿代謝障害や脂肪肝などの代謝障害を発症すると考えられる。グラム陰性菌や結核菌の構成成分である lipopolysaccharide (LPS) や trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) を認識する病原体センサーである TLR4 や Mincle は、障害された細胞より放出される細胞構成成分（内因性リガンド）により活性化されて炎症反応の誘導・慢性化をもたらすと考えられている。障害された実質細胞より放出される自己由来成分（内因性リガンド）と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の相互作用により誘導される慢性炎症として「自然炎症」の概念に合致するものである。

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、異所性脂肪蓄積により発症する代表的な慢性炎症性疾患であり、内臓脂肪型肥満、糖尿病、脂質異常症、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、高い頻度で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。日本人は肥満の程度が軽度であっても皮下脂肪蓄積に対して内臓脂肪あるいは異所性脂肪蓄積が多いことが知られており、近年、わが国でも若年男性を中心に NASH の罹患率の増加が予想されている。しかしながら、NASH の確定診断には肝生検組織診断が必須であり、メタボリックシンドロームから脂肪肝、NASH を経て肝硬変、肝臓癌を発症する経時変化には不明な点が多い。

従来、特殊な飼料や薬剤により誘導した肝線維化モデルが多数報告されているが、これらの多くは代謝障害を伴わず、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、どのようにして単純性脂肪肝から炎症所見や線維化を呈する NASH を経て肝硬変や肝臓癌に進展するのか不明であった。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 receptor 4) を欠損するマウスを高脂肪食により飼育し、ヒト NASH の病態に酷似した疾患モデルマウス (NASH マウス) の開発に成功した。この NASH マウスでは、肥満に伴って脂肪組織における炎症反応が慢性化して過剰に放出さ

れる遊離脂肪酸が肝臓に蓄積されて「異所性脂肪」として肝病変が進展すると考えられる。一方、MC4Rの遺伝子発現は視床下部を中心に中枢神経系に比較的限局しており、脂肪組織の慢性炎症・線維化を背景として脂肪肝からNASHを発症する一連の過程には中枢神経系の関与が示唆される。

我々は最近、NASHマウスの肝臓において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細胞死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・処理する構造物を同定した(hepatic CLS (hCLS))。hCLSを構成するマクロファージはCD11c陽性であるが、hCLSは肝線維化に先行して出現し、hCLSの周囲には肝線維化を誘導する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の個数は肝臓の線維化面積と比例し、NASHの重症度を反映すると考えられる。一方、慢性ウイルス性肝炎症例ではhCLSはほとんど認められない。以上より、hCLSは代謝性慢性炎症性肝疾患に特徴的であること、これが慢性炎症と線維化の起点になって脂肪肝からNASHに進展する可能性が示唆される(図3)。肥満の脂肪組織とNASHの肝臓に共通して認められる組織像であるCLSとhCLSは実質細胞と間質細胞の相互作用の場となり、臓器局所において炎症反応が開始・慢性化されて線維化をもたらし、臓器の機能不全に至ると考えられる。



以上のように、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相互作用により誘導される炎症の慢性化と線維化が契機となり、生体の恒常性維持機構である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・拡大化すると考えられる。生活習慣病は過栄養や運動不足による代謝ストレスに対する臓器代謝ネットワークによる適応の破綻により発症するが、エネルギー代謝障害を基盤と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。

生活習慣病を中心とする非感染性慢性疾患（NCDs: Noncommunicable diseases）の発症時期の特定は不可能であり、日常生活において健康な状態と慢性疾患（疾患）を厳密に区別することさえ困難である。近年、精度の高い発症予測あるいは正確な発症前診断に基づいて積極的な介入を試みる「先制医療」の概念が注目されている。健康な状態においてストレスに対する生体防御機構として活性化されている炎症反応は、多くの慢性疾患の発症前あるいは発症早期にも認められるため、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。

【参考文献】

1. T. Suganami et al. 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.
2. T. Suganami et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 27: 84-91, 2007.
3. A. Ito et al. Role of C-C chemokine receptor 2 in bone marrow cells in the recruitment of macrophages into obese adipose tissue. **J. Biol. Chem.** 283: 35715-35723, 2008.
4. T. Suganami et al. Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated fatty acid/Toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. **Circ. Res.** 105: 25-32, 2009.
5. M. Itoh et al. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. **Am. J. Pathol.** 179: 2454-2463, 2011.
6. M. Ichioka et al. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. **Diabetes** 60: 819-826, 2011.
7. M. Itoh et al. Hepatic crown-like structure: a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans. **PLoS ONE** 8: e82163, 2013.
8. Y. Iwasaki et al. Activating transcription factor 4 links metabolic stress to interleukin-6 expression in macrophages. **Diabetes** 63: 152-161, 2014.
9. M. Tanaka et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis in mice. **Nat. Commun.** 5: e4982, 2014.
10. 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ー組織リモデリングから自然炎症の概念までー」**実験医学** (Vol.28 No.11 2010) 羊土社
11. 小川佳宏、真鍋一郎、大島正伸、竹田 潔編集「慢性炎症ー多様な疾患の基盤病態」**実験医学増刊** (Vol.29 No.10 2011) 羊土社
12. 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
13. 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
14. 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