

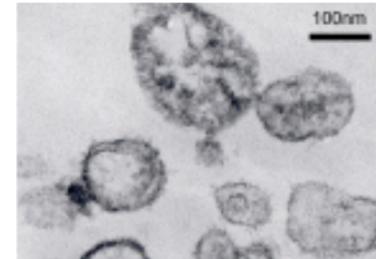
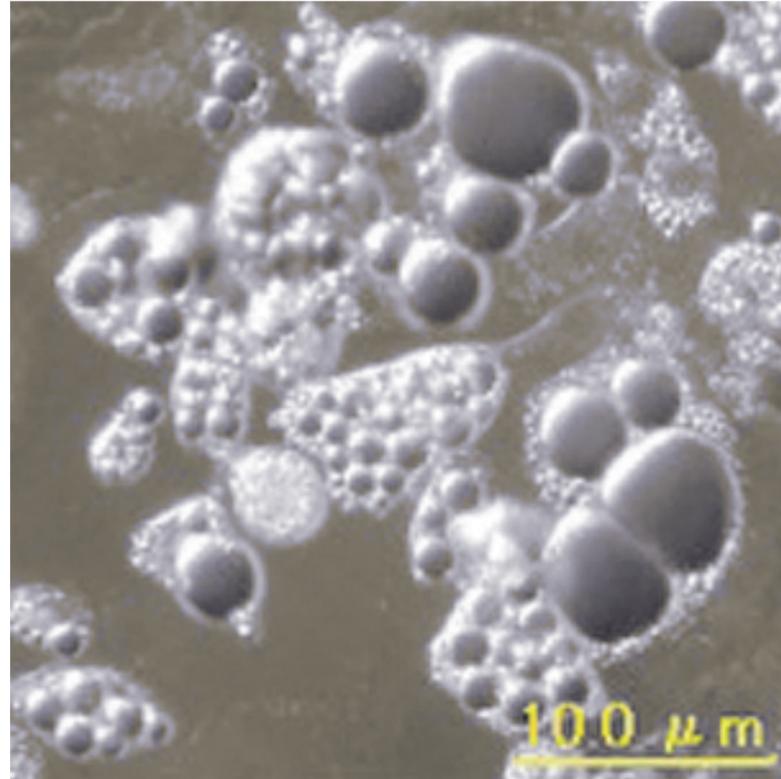


大学院生物資源学専攻准教授  
青木直人

あおきなおひと  
博士(農学)  
専門分野は、栄養化学、分子生物学

この記事に関連した情報は以下のアドレスでもご覧いただけます。  
http://www.bio.mie-u.ac.jp/~n-aoki/

右図／培養下の脂肪細胞



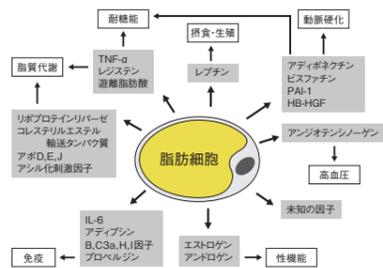
アディポソームの電子顕微鏡像(図2)

## コメディカルの立場から メタボに立ち向かう。

メタボ検診がスタートし、肥満予防の観点から脂肪細胞の機能の解明が注目を集めています。生物資源学専攻では、脂肪細胞の機能不全に関わる分泌物を発見し機能改善につながる食の研究も展開するなど、食というコメディカルの立場から、医療への貢献を目指しています。

### 脂肪細胞は内分泌細胞

肥満は、脂肪細胞の過形成、肥大化により過度の脂肪、より正確には過度の脂肪組織が身体に蓄積した状態です。15年ほど前までは脂肪細胞は単に余分なエネルギーを中性脂肪の形で蓄積する“静的な”細胞として認識されていましたが、摂食調節に深く関わるレプチンが脂肪細胞で合成、分泌されることが明らかとなって以来、我々の認識は一変しました。すなわち、脂肪細胞(上図)は、種々の生理条件に応じてアディポサイトカイン(アディポカイン)と総称されるさまざまな生理活性物質を積極的に合成・分泌する極めて“動的な”細胞として、エネルギー代謝、免疫、生殖など多様な生体調節に深く関わっていることがわかったのです(図1)。



アディポサイトカインとその機能(図1)

### 肥満はメタボの最大の危険因子

メタボ検診(メタボリックシンドローム検診)は、2008年4月から施行された新しい特定検

診制度です。40歳から74歳の国民すべてがこのメタボ検診を受けることが義務づけられました。日本人の三大死因は、「がん、心臓病、脳卒中」ですが、なかでも心臓病と脳卒中は動脈硬化症が主たる原因です。コレステロールの過剰摂取に加え、肥満、特に内臓脂肪型の肥満が動脈硬化症の発症に深く関わることから、メタボ診断の義務づけが始まったと考えられます。

### 脂肪細胞から分泌される機能性膜小胞の発見

こうした時代の要請を踏まえ、我々は脂肪細胞が内分泌細胞であることを鑑みて、脂肪細胞による膜小胞分泌の有無を調べました。膜小胞とは、タンパク質とリン脂質に富むいわば“核のない”小さな細胞と考えればわかりやすいかもしれません。当時、免疫担当細胞やがん細胞が膜小胞を分泌し、免疫調節や血管新生などに関わることが相次いで報告されていましたが、脂肪細胞による分泌の報告例はありませんでした。そこで我々は脂肪細胞の培養上清を集めてその同定を試みたところ、直径数十ナノメートルから1マイクロメートル程度の膜小胞の存在を形態学的、生化学的観察により明らかにし、アディポソーム(adiposome)と命名しました(図2)。肥満や中性脂肪の過度の蓄積に起因する脂肪細胞の機能不全の状況を反映するかのよう、アディポソームの分泌は、高グルコース濃度、酸化ストレス、炎症性ストレスなどに応じて高まります。逆にこれらのストレスを軽減するような状況下で脂肪細胞を培養すると、アディポソームの分泌が減少します。現在アディポソームの機能解析を学内外の共同研究者と協力しながら精力的に進めていますが、血管新生活性を示したり、さまざまな生理活性成分の分泌や輸送に深く関わるなど興味深い生理機能を明らかにしつつあります。アディポソームがメタボ診断や治療の新たなバイオマーカーや標的として認知される可能性を模索しているところです。

### 食による脂肪細胞機能の改変を目指して

肥満により脂肪細胞が機能不全に陥る、すなわちアディポサイトカインの分泌異常はさまざまな要因で引き起こされます。マクロファージの浸潤による慢性的炎症作用もその要因の一つとして重要視されています。薬に頼らず、予防を重要視する昨今の状況から、日々の食生活が脂肪細胞の機能改善にも効果があると考えるのは自然の成り行きです。肥満を防ぐ食品、食品成分として特定保健用食品(トクホ)の取得対象にもなっている緑茶カテキンは特に有名かと思えます。緑茶カテキンは肝臓における脂質代謝の活性化により、太りにくい体質を導くとされています。加えて、我々はカテキンが直接脂肪細胞に作用して善玉アディポサイトカインの合成を促進する一方で、悪玉アディポサイトカインの合成を抑制することを見出しました。緑茶の継続的な摂取は脂肪細胞の機能改善にも多分に役立つと考えられます。



ゼブラフィッシュの飼育(図3)

### 新たな実験モデル動物、ゼブラフィッシュを用いたメタボ研究

ゼブラフィッシュという小魚をご存知でしょうか?コイ科コイ目に属するインドを原産とする熱帯魚です(図3)。魚類ではありますが、飼育が容易であること、ヒトとほぼ同様な遺伝子を持つことから、発生研究で比較的古くからモデル実験動物として利用されています。上述のアディポサイトカイン遺伝子も、ほぼ一通りゼブラフィッシュの染色体上に存在することも確かめました。現在我々は医学系研究科・田中利男教授のグループと生物資源学専攻・田丸浩准教授のグループとの共同研究により、ゼブラフィッシュのメタボ研究のモデル動物としての可能性を探っています。