

山崎浩則先生のテーマ抄読会は、

“前駆脂肪細胞は、人生の縮図 Part2” でした。

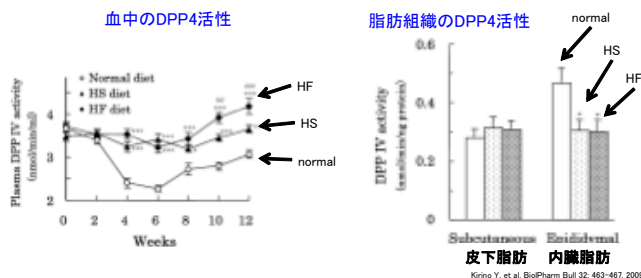
使用いただいた論文は、①Nat Rev Rheumatol 137:2009 e-pub ②Journal of Morphology 185:183-193, 1985

③MBC Biology 7:38, 2009 ④Biol Pharm Bull 32:463-467,2009

昨年のテーマ抄読会にて、**前駆脂肪細胞**には、**Rapidly type**; 増殖能、分化能に優れ、多少のストレスに負けない優等生と、**Slowly type** 増殖能、分化能も弱くストレスにすぐ弱音を吐くならずものがあり、皮下脂肪には、Rapidly type、内臓脂肪には、slowly type が多いというお話を伺いました。今回は、この悪意を持っているとしか思えない内臓脂肪蓄積の機序について、転写因子 PPAR- γ 活性、および、今話題のインクレチンの面から解説いただきました。

成熟脂肪細胞への分化には、転写因子 PPAR- γ 活性が重要ですが、この PPAR- γ は DNA のメチル化によりその転写が抑制されおり、分化が進むにつれ脱メチル化が進み、脂肪細胞分化増殖が起こります。高脂肪食を与えた肥満動物では、内臓脂肪領域のみで、明らかに PPAR- γ の DNA メチル化亢進が起こり、PPAR- γ 活性を抑制されることで、成熟脂肪細胞への分化・増殖が抑制され、もはや蓄積できないのだと自覚を促します。

DPP4活性	normal	HS	HF
血中	ref	↑	↑
皮下脂肪	ref	→	→
内臓脂肪	ref	↓	↓



インクレチンには、GIP と GLP-1 がありますが、 β 細胞のインスリン分泌促進のみならず、GIP は脂肪組織の肥大化、GLP-1 は食欲抑制と、逆の作用を示すことが知られています。DPP-4 はこの両インクレチンを切断し不活化しますが、興味あることに、血中の DPP4 活性は、若い時期に、一旦低下し回復します。しかし、高脂肪食、高炭水化物食では、若年期の活性低下を認めず、週齢がすすむと逆に活性が上昇していました。若い時期には、DPP4 活性をおとすことで、インクレチン分解を抑制し、インスリン、GIP 分泌を促し、脂肪組織を肥大化させようとしませんが、栄養が満ち足りた環境では、インクレチンの手助けや脂肪の肥大化は必要ないわけです。一方、内臓脂肪領域においては、高脂肪食、高炭水化物を与えると、血中とは逆に DPP4 活性が低下しており、インクレチンが作用しやすい

いため、行き場を失った過剰な栄養の集積に歯止めがかからず、徐々に肥大化が進んでいくと考えられます。

このように、過食が続くと、内臓脂肪領域では、PPAR- γ 活性は抑制され分化増殖能の乏しい **Slowly type** ばかりの集団になりますが、ストレスに耐え切れないと、どんどんアポトーシスを起こし、離脱していきます。残された細胞集団への栄養供給の抑制機構が破綻した内臓脂肪組織では、肥大化した集団が制御不能になり、周囲からは「アディポサイトカインを撒き散らす悪玉」として汚名を着せられ、徐々に組織崩壊が進んでいきます。まさに、内臓脂肪組織は、現代社会の縮図のそのものであり、組織崩壊を防ぐには、未分化の段階の教育こそが重要だということだと山崎先生は、語っているように聞こえました。

から揚げをしこたま食べながら、おなかをマッサージしても、決して意味はありません。それは、皮下脂肪です。。(文責 阿比留)

