

## ヒト脂肪組織再考(総説) NEJM, Feb. 24, 2022

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファ 2022年4月

Reassessing Human Adipose Tissue (Review Article)

著者

Aaron M. Cypess, M.D., Ph.D

Diabetes, Endocrinology, and Obesity Branch, National Institute of Health, Bethesda, USA

NEJM, Feb. 24, 2022 の総説 (Review Article) が脂肪組織についてでした。

小生、全く知らなかったのですが 過去 30 年、特に過去 5 年で脂肪組織の理解が爆発的に進み (explosive growth)、脂肪組織が他の臓器に関連、影響を持ちヒトの健康を支えていることがわかった と言うのです。興味津々、大興奮の総説でした。

今回特に面白かったのは、脂肪には中性脂肪でエネルギー貯蔵したり、ホルモン leptin を分泌する「白色脂肪、WAT」の他に、発熱を行う「褐色脂肪、BAT」が特に頸部から肩甲、腋下あたりに 1 kg くらいあります。BAT 活性化で血糖、中性脂肪、HDL が改善、糖尿病や代謝疾患が改善するかもしれない と言うのです。WAT も BAT も様々な因子を放出します。

驚いたことに 過活動性膀胱で使うベタニス ( $\beta 3$ ) は褐色脂肪を増やして脂肪代謝を改善するかもとのこと です。

また GLP-1 (ビクトーザ) は白色脂肪融解 + 褐色脂肪発熱を起こし減量には運動より有効 だそうです。

肥満は「脳疾患 (視床下部) であり WAT 過剰 + BAT 機能異常」と考えよ のことです。

また 脂肪細胞肥大 (10 倍以上になる) で血流からの  $O_2$  拡散低下 → 遺伝子発現 → インスリン抵抗 ↑ → 細胞傷害し他臓器にも脂肪沈着して「lipotoxicity」の状態となり 2 型糖尿病や心血管疾患、「免疫障害」を起こす と言うのです。これが COVID-19 で肥満者の罹患、死亡の多い原因 です。

NEJM Feb. 24, 2022 総説「ヒト脂肪組織再考」最重要点は次の 9 点です。

- ① 米国人の 70% 肥満、obesity pandemic と言い WAT (白色脂肪) が中性脂肪蓄積。
- ② WAT に中性脂肪でエネルギー蓄積、BAT (1kg) は代謝旺盛、熱産生し血流で送り体温保つ。
- ③ WAT はカロリー蓄積、断熱、機械的保護、leptin ( $\downarrow$  で空腹感) 等分泌。WAT  $\downarrow$  で無月経。
- ④ 脂肪細胞数は年 8% 新生、15 年で置き換わる。アクトスは脂肪細胞肥大でなく細胞数  $\uparrow$ 。
- ⑤ BAT  $\uparrow$  はネズミで代謝改善。ベタニス ( $\beta 3$ ) は BAT  $\uparrow$ 、インスリン感受性  $\uparrow$ 、心血管疾患  $\downarrow$ 。

- ⑥ 脂肪細胞肥大で O<sub>2</sub> 拡散低下→遺伝子発現→インスリン抵抗 ↑→細胞傷害、他臓器脂肪沈着。
- ⑦ 肥満は脳疾患(視床下部)であり WAT 過剰+BAT 機能異常と考える。
- ⑧ 脂肪量推定は皮脂厚計,腹囲,BMI,BIA(生体電気インピーダンス法),DXA,CT,MRI で。
- ⑨ GLP-1 は WAT 融解+BAT 発熱で体重 ↓。Bariatric surgery は減量に最も有効。

この総説の著者は米国 Bethesda の NIH(National Institute of Health)の内分泌の医師です。Aaron という名前なのでどういう語源なのか調べてみました。

Aaron は旧約聖書の出エジプト記(Exodus)に登場するモーゼの兄の名でした。

アロンは雄弁、モーゼは口下手だったので神が、2 人協力して民を導くよう命じたのです。

## 1. 米国人の 70%肥満、obesity pandemic といい WAT(白色脂肪)が中性脂肪蓄積。

驚くのは現在、米国人の 70%が肥満でありこれを obesity pandemic と言うのだそうです。今後 30 年に亘り増加、とくに小児での肥満が増加しておりハイリスクの成人となる可能性があるとのこと。

なお肥満は子宮内膜癌の最も重要なリスク因子です。肥満者は無排卵のことが多くエストロゲン過剰でプロゲステロンが無く子宮内膜が前癌状態の complex atypical hyperplasia となるからです。 米国で肥満者の増加とともに子宮内膜癌(子宮体癌)の罹患率、死亡率が激増しています(米国で子宮内膜癌患者の 57%が肥満)。  
ハワイへ行った時、驚いたのは往年の力士、小錦のような体格の人が決して稀ではないことでした。

子宮内膜癌の詳細は下記、当西伊豆健育会病院の NEJM、子宮内膜癌総説をお読みください。

[conference\\_2021\\_16.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://www.nishizu.gr.jp/conference_2021_16.pdf)

(Endometrial cancer, Review Article, NEJM, Nov.19, 2020)

米国の人々が過去数十年でどのように体型が変わったのか調べてみました。

1960 年代に肥満者は 12-13%でした。ところが 2000 年には 30%に増加しました。

この肥満の理由として下記論文では次のような理由を挙げています。

<https://www.brown.edu/Research/Shapiro/pdfs/obesity.pdf>

(Why have Americans become more obese? Journal of Economic Perspectives, Vol 17, Number 3, Summer 2003, p93-118)

米国では数十年前は工場、農場での作業が多かったのに現在は座業が増加しました。  
またポテトフライの調理は家庭では皮むきから始まって非常に手間がかかり昔はあまり食べられることはありませんでしたが、容易に口にすることができるようになり 1977 年から 94 年にかけてポテト消費は実に 30%増加しました。

やはり肥満はこういうジャンクフードの影響が大きいのでしょう。  
そう言えば小生が小さかった頃、ポテトチップスなんて存在しませんでした。  
おやつはグリコやカンロ飴、おでん(静岡では駄菓子屋で売っていた)、たまに  
チョコレートでした。

また調理済み料理が簡単に手に入ることで料理時間が減りました。1960年代には  
米国の主婦の家事に従事する時間は2時間以上でしたがそれが減り、現在主婦の  
肥満が増加しています。家内によると30年以上前、子供がいなくても家事は  
6時間でしたが現在は3-4時間だそうです。我が家でもロボット掃除機を  
使っており単純労働が減り随分楽になりました。

この掃除機がいったいどういう風に家の中を認識して掃除の順序を決めている  
のか不思議でなりません。この間、近所の猫が庭からガラス越しにロボット  
掃除機を不思議そうに見つめていました。実に奇想天外な動きをしますが  
ちゃんと全床面をカバーします。中国製ですが拭き掃除もしてくれます。  
これを見ると中国のIT技術、監視技術は侮れないとつくづく思います。  
そう言えばこの間、元自衛官(予備役)の方から聞いたのですが、富士山麓の  
駒門第1戦車大隊は対中国戦に備えて九州方面に配置換えになるとのことでした。

最近、Newtonを読んでいてこの掃除機の謎の一部が解けました。  
ロボット掃除機から赤外線を真っすぐ障害物に照射します。すると10cm離れた  
センサーがこの反射した赤外線の角度 $\theta$ を感知し、 $\tan \theta$ を計算して  
ロボットから障害物の距離が判ると言うのです。なるほどなあとお生感心  
しきりでした。三角関数で距離を測定しているのです。  
なお機械学習(machine learning)で必須の数学は微積分、行列、ベクトル、  
指数関数、確率、統計の6つです。

2010年、米国の平均BMI(体重kg/身長mの二乗)は男性26.6、  
女性26でした。なお健康的BMIは18.5-24.9で肥満は30以上です。  
米国でBMI正常者は1960年代に50%、2000年には32-33%に減少しました。  
なお日本では2016年のBMI平均は男性23.8、女性22.6でした。

脂肪組織はたいていの人にとって余計なものであり、それを減らすことに  
情熱を注いでいます。減量中の人にとって脂肪は惨(みじ)めさ以外の  
何物でもありません。

医学部でも脂肪組織はカリキュラムの中でもほとんど触れられず解剖書に  
記載がないことが多いのです。

確かに学生時代、脂肪組織について学んだ記憶がありません。

白色脂肪組織(White Adipose Tissue, WAT)は倍以上に増殖可能、  
かつまたベースラインに戻り得る組織であり、ここに中性脂肪として

エネルギーを蓄積することによりヒトが常に食物を探し続ける必要をなくし、精神・肉体活動に専念することで文明を築くことができたというのです。  
なるほどなああと感心しきりでした。そう言えば野良猫も野良犬も常に餌を探し回っているか寝ているか、どちらかです。

## 2. WAT に中性脂肪でエネルギー蓄積、BAT(1kg)は代謝旺盛、熱産生し血流で送り体温保つ。

手根管症候群の手術時、黄色の皮下脂肪を分けて横手根靭帯(transverse carpal ligament)に達し、これを慎重に切っていくと茶色のわずかな脂肪に包まれた正中神経が出てきます。

小生、この茶色の脂肪が見えたら手根管に入ったと判断してきましたが、今回この総説を読んでこの脂肪を BAT (brown adipose tissue、褐色脂肪組織) と言うのだということを初めて知りました。

皮下脂肪は WAT (white adipose tissue、白色脂肪組織) です。

そもそも脂肪に BAT と WAT があることも知りませんでした。

WAT (白色脂肪組織)の主機能は中性脂肪(triglycerides)の形でのエネルギー貯蔵です。WAT は内臓脂肪(visceral fat:代謝への影響はマイナスかゼロ)と皮下脂肪(subcutaneous fat:代謝への影響はプラス)に分かれます。

WAT が存在するのは頭頂部、頬部、肩、胸部、腹部、臀部、大腿、大網、腸間膜です。

一方、成人の BAT (褐色脂肪組織)は限局しており存在するのは頸部、鎖骨上、腋下、傍脊椎、後腹膜、腎周囲くらいにしか存在しません。

この総説に BAT 分布の人体図がありますが手での分布は描かれていませんでした。

BAT の共通する特徴は直接全身血流に灌流して温められた血液を急速に体全体に送ることができることです。

BAT 量の計測を PET (positron-emission tomography)-CT や MRI で行うと、ヒトでの BAT 最大量はわずか約 1 kgであり、20 歳から 50 歳で 50 から 100g、total body mass の 0.1 から 0.5%、全脂肪組織の 0.2 から 3.0%です。

BAT 量は性によっても異なり、年齢、BMI と逆相関します。

褐色脂肪組織は代謝が盛んでブドウ糖、中性脂肪を消費し、なんと熱を産生するのだそうで、

nonshivering thermogenesis(体を震わせずに熱を産生すること)が可能で。

BAT により哺乳類は寒冷な新生代(Cenozoic era、ceno は新しい、zoic は動物)を生き延びたというのです。

新生代と言えば宮沢賢治の「銀河鉄道之夜」にプリオン海岸という言葉が出てきます。

プリオシン(pliocene=more recent)は新生代新第三期鮮新世(せんしんせい)のことで 500 万年前から 258 万年前のことです。花巻へ家族旅行した時、賢治がイギリス海岸と名付けた鮮新世の白い露頭がある北上川の河原を訪れました。クルミや偶蹄類の化石が出るそうです。

「その白い岩になった処(ところ)の入り口に「プリオシン海岸」という瀬戸物のつるつるした標札が立って、向こうの渚にはところどころ細い鉄の欄干も植えられ木製のきれいなベンチも置いてありました。(銀河鉄道の夜、北十字とプリオシン海岸)」

ジョバンニとカムパネルラは白鳥の駐車場で銀河鉄道を降りプリオシン海岸に行き大学士たちが化石の発掘をしているのを見学します。

伊豆下田の白浜海岸のすぐ横に白い崖があり、ここはまさにプリオシン海岸、鮮新世の崖なのです。小生、白浜海岸の横を通る度に銀河鉄道の夜を思い出します。

Wikipedia によると BAT は新生児や冬眠動物で豊富であり動物や新生児が体を震わせないで体の熱を産生します。鉄を含みそれで茶色を呈しミトコンドリア、血管が多く酸素を必要とするのだそうです。

過去 30 年で脂肪組織の理解には大きな進展がありました。脂肪は中胚葉(mesoderm)由来で WAT は妊娠第 2 期(第 13 週~24 週)で発達しはじめ誕生までには内臓脂肪、皮下脂肪はよく発達します。痩せた成人で WAT 貯蔵量は女性で 20-30 kg (total body mass の 30-40%)、男性で 10-20 kg (総体重の 15-25%)です。 BAT は妊娠第 2 期晩期に発生し新生児の振戦能力発達と共に新生児を寒冷から守ります。

NEJM, Nov.18, 2021 の総説、Insights into Salt Handling and Blood Pressure (西伊豆早朝カンファ、[conference\\_2021\\_18.pdf \(nishizu.gr.jp\)](https://www.nishizu.gr.jp/conference_2021_18.pdf)) に下記の熊の冬眠の論文が紹介されていて非常に興味深く読みました。著者はスウェーデンのカロリンスカ大学の腎臓専門医です。

Hibernating bears (Ursidae) : metabolic magicians of definite interest for the nephrologist, Peter Stenvinkel et.al, Kidney International (2013) 83, 207-212 [https://www.researchgate.net/publication/233958138\\_Hibernating\\_bears\\_Ursidae\\_Metabolic\\_magicians\\_of\\_definite\\_interest\\_for\\_the\\_nephrologist](https://www.researchgate.net/publication/233958138_Hibernating_bears_Ursidae_Metabolic_magicians_of_definite_interest_for_the_nephrologist)

昨年、西伊豆町で 100 年振りに熊がイノシシ猟の罠にかかり発見されました。数年前にも当西伊豆健育会病院から 3 km程離れたところで目撃情報があったのですが誰も本気にしませんでした。しかし熊は 保護獣だとかで、なんとそのまま山に逃がされました。せめて南アルプスかどこかへ連れていってあげればと思ったのですが、それにはその周辺市町村の許可がいるというのです。

寒冷地の熊は気温にもよりますが巣穴(den)で最大 7 カ月の冬眠をします。水も餌も摂らず排尿、排便もせず 7 カ月不動なのです。GFR(糸球体濾過率)は 70%低下しますが 水は腎で完全再吸収され、またなんと膀胱からも 100ml/日、再吸収されて無尿になります。しかし血中尿素窒素や電解質は完全に正常のままです。

熊は秋に猛烈に食欲が増加し鮭など 15,000 から 20,000Cal/日摂取して皮下脂肪は 12-13 cmにもなりインスリンが上昇します。冬眠中脂肪は大幅に減少するものの、誠に不思議なのは骨密度も保たれサルコペニア(筋力と筋量の減少)も起こらなければ褥瘡もできないのです。心拍は通常 40/分ですが冬眠中は 8-10/分 になります。冬眠中体温は 30-35 度で定期的に shivering(震え)して体温を保ちます。熊は BAT(褐色脂肪組織)はあっても shivering でも体温を保ち、サルコペニアも起こさぬようです。

BUN(尿素窒素)は冬眠中 5-10 mg/dl に過ぎません。この理由は産生される尿素が少ないことと尿素が迅速に蛋白にリサイクルされるからと言われます。

冬眠中熊は専ら脂肪を代謝してエネルギーを得ます。尿素は基本的に蛋白から産生されますが、尿素は腸管に出て腸内細菌叢でアンモニアとなり、これが脂肪代謝で出た glycerol と結合してアミノ酸に変わり筋肉へリサイクルされます。

熊は冬眠中サルコペニア(筋量、筋力低下)を起こしません。筋内蛋白は 10-15%減りますが、筋線維数も筋断面積も変わりません。なお筋断面積あたりの筋力は男女同じです。冬眠でサルコペニアを起こさないのは 尿素からアミノ酸を合成して筋にリサイクルしている、或いは定期的 shivering (震え)で筋肉を刺激していることなどが考えられます。また 2007 年、熊の血漿に強力な蛋白分解阻止能 (antiproteolytic effect)が あることが判りました。

また腎障害のヒトは外傷が治癒しにくいのですが 冬眠中の熊は皮膚を切ってもすぐ修復されます。春が来て冬眠から覚めると数分でほぼ正常機能に戻ります。

熊の総コレステロール値は 425 等、高値なのですが動脈硬化や血栓を起こしません。骨粗鬆症も起こしませんが冬眠中 PTH(副甲状腺ホルモン)が高値であることが判っています。熊の冬眠の研究からサルコペニアや骨粗鬆症、動脈硬化の大きなヒントが得られそうです。

3. WAT はカロリー蓄積,断熱,機械的保護,leptin(↓で空腹感)等分泌。WAT↓で無月経。

高校の時、柔道部の友人が寝技で肥満者に抑え込まれると脂肪は熱を通さないから冷たく感じるとか言っていました。

WAT の機能は 3 つあります。カロリーの蓄積、断熱(thermal insulation)、機械的保護(感染や外傷からの保護)です。燃料の吸収、保存にはインスリンが主に働きます(driver)。

また脂肪組織はインスリン介在性ブドウ糖吸収に、痩せた成人では5%、肥満成人で20%の役割を果たします。30年前まではWATの生理的働きはそれだけとされていました。しかし WAT由来のホルモン、leptin, adiponectin が発見されWATは内分泌組織でもあることが明らかになりました。ホルモンだけでなく adipokines も産生され TNF- $\alpha$ 、monocyte chemotactic protein 1, 性ホルモンのエストロゲンなども産生されます。

妊娠では長期間のエネルギー供給が必要でありWATは生殖系の働き、即ち性ホルモン、乳汁分泌に不可欠です。Anorexia nervosa(神経性食思不振症)や lipodystrophy のようにWATが少なすぎると月経が停止するのだそうです(驚きでした)。  
WATが多いと思春期(puberty)が早くなります。

30年前の leptin(BATで産生、体脂肪量を脳へ伝える)の発見は肥満医学の先駆けとなりました。Leptinはその分泌で満腹感(satiety)を生じるのではなく、  
「低leptinがエネルギー貯蔵の減少を意味し空腹感を生ずる」のだそうです。  
leptin増加で空腹感がなくなり脂肪貯蔵が減ります。  
肥満者ではleptin抵抗性があり食事を摂っても空腹感が阻止されず食欲抑制や減量につながらないというのです。

adiponectinはインスリン受容体を介さずに糖取り込み促進、脂肪酸燃焼などで、抗動脈硬化作用、向炎症作用、インスリン感受性増加などを起こします。  
BATの活性化で動脈硬化のリスクが減り、骨格筋のブドウ糖や脂肪消費が高まります。  
BATは特に肥満による炎症に抵抗性があります。  
WATは断熱(thermal insulation)作用がありますからBATによる熱発生(thermogenesis)の需要を減らせます。

#### 4. 脂肪細胞数は年8%新生、15年で置き換わる。アクトスは脂肪細胞肥大でなく細胞数↑。

従来、ヒトの脂肪細胞の数は生下時から決まっていたそれが大きくなったり縮むだけとされていました。間違いでした。  
アイソトープのラベリングにより脂肪細胞の新生が生涯にわたって行われることが判り、脂肪組織はダイナミックな器官なのです。

顕微鏡では fat(脂肪)は多数の細胞種類からなり adipose tissue(脂肪組織)と呼ぶのが妥当です。adipocytes, fibroblasts, 血管、血液、神経などがあるからです。  
哺乳類の脂肪組織は白と褐色だけでなく実は多色(polychromatic)な臓器だそうです。  
発熱性(thermogenic)脂肪細胞は beige(ベージュ)/brite色ですが、胸や骨髄ではピンクです。

脂肪組織は1年あたり中央値8%で新生(turnover)、15年で全体が置き換わります。  
これは骨細胞と同様であり、心筋細胞よりも速いそうです。脂肪細胞(adipocytes)の前駆細胞(pre-adipocytes)は血管間質や血管周囲組織にあつて新生(self-renewal)します。

脂肪細胞 (adipocytes) の成長は肥大 (hypertrophy、細胞が大きくなること)、過形成 (hyperplasia、細胞数が増えること) によります。

Thiazolidinediones (チアゾリジン誘導体、pioglitazone アクトス) は糖尿病治療薬です。アクトスは体重増加、浮腫のあることから小生、今まで使ったことがありません。これは核受容体 PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) を活性化し、より小さく、よりインスリン反応性のよい脂肪細胞を増やして安全に中性脂肪を蓄積するのだそうです。脂肪細胞の肥大 (hypertrophy: 細胞が大きくなること) でなく過形成 (hyperplasia: 細胞数が増えること) を促すことで脂肪細胞量 (mass) は増加するものの逆説的に代謝状態 (metabolic profile) を改善します。

哺乳類の食事の構成はたった3つ、炭水化物、蛋白、脂肪です。人体は代謝に柔軟性がありミトコンドリアは炭水化物酸化よりも脂肪を好みます。炭水化物、蛋白、脂肪いずれの供給過剰でもエネルギーバランスはプラスとなり体重が増加します。

5. BAT  $\uparrow$  はネズミで代謝改善。ベタニス ( $\beta 3$ ) は BAT  $\uparrow$ 、インスリン感受性  $\uparrow$ 、心血管疾患  $\downarrow$ 。

気温が上昇するにつれ BAT 量は劇的に減少、また加齢により BAT の萎縮が起こります。現代人は温暖な居住環境により人工的に BAT 量を減らしエネルギーバランス、代謝を悪化させているのかもしれない と言うのです。

清少納言の枕草子 121 段は「冬はいみじき寒き(冬はとても寒いのがよい)」、122 段は「夏は世に知らず暑き」です。第 1 段では「冬は雪の降りたるは言ふべきにあらず。霜などのいと白く、またさらでもいと寒き。火など急ぎ熾(おこ)して炭、持て渡るもいと付付し(つきづきし、似合っている)。昼に成りてぬるく緩(ゆる)び持て行けば炭櫃(すびつ)、火桶の火も白き灰勝ちになりぬるは悪し」とあります。

以前、平安京内裏跡に家族旅行で行きました。

住宅密集地ですが京都は碁盤の目のような街ですから、基準点測量や部分的発掘などから条坊や殿舎の位置をピンポイントで地図に落とすことが可能です。

現在、この辺りを歩くと重要な殿舎跡には説明版が置かれています。

住宅密集地を家族でグルグル歩いて天皇が寝起きた清涼殿の他、紫宸殿、弘徽殿、飛香舎(藤壺)、凝華舎(梅壺)、昭陽舎(梨壺)、淑景舎(桐壺)、綾綺殿を大興奮で訪ねました。綾綺殿(りょうきでん)は同名の喫茶店になっていました。淑景舎(桐壺)は無論、源氏の母桐壺がいた設定のところ。枕草子の、カンカンに赤くなった炭を持って渡り廊下を走る女官が見えるようで感動しました。

吉田兼好の徒然草第 55 段では「家の作りやうは夏をむねとすべし。冬は、いかなる所にも住まる。暑き比(ころ)わろき住居は、堪へ難き事なり」と言っています。



つまり家を作る時は夏の暑さ対策をすべきで冬はどんなところでも住めると言うのです。古い茅葺の農家に入ると真夏でもひんやりとしています。古来、蒸し暑い日本では、いかに夏を快適に暮らすかが重要だったようです。冬は火鉢さえあればなんとかなったのです。昔の人は BAT も多かったのでしょうか。

徒然草で小生、一番感動するのは百八段です。

「一日の中に飲食、便利、睡眠、言語、行歩、止む事を得ずして多くの時を失ふ。その余りの暇、幾何(いくばく)ならぬ中に、無益の事をなし無益の事を言ひ無益の事を思惟して時を移すのみならず、日を消し月を渡りて一生を送る、最も愚かなり」

では「BAT を長期的に活性化させることは関連代謝疾患を改善するのだろうか?」という疑問です。ネズミの実験では明らかに(unequivocally)イエスですがヒトではまだはっきりしません。ハツカネズミは 20-30g で BAT は body mass の 2-5% です。小哺乳類に比してヒトでは WAT に対する BAT の比率が少ないのです。

少ない BAT でも十分な臨床効果があり、BAT 活動性と BMI は逆相関します。最近の研究では BAT が多いと、少ない場合に比して血糖、中性脂肪、HDL の値が良好です。BAT が多いと 2 型糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患、脳血管疾患、うっ血性心不全、高血圧が少なくなります。驚いたのは  $\beta$  3-adrenergic receptor agonists(mirabegron, ベタニス)の初期研究では BAT 量を増やし WAT の褐色化を起しインスリン感受性改善、心血管疾患因子を減じたというのです。

## 6. 脂肪細胞肥大で O<sub>2</sub> 拡散低下→遺伝子発現→インスリン抵抗↑→細胞傷害、他臓器脂肪沈着。

脂肪細胞は直径が 30~40  $\mu$ m から 100  $\mu$ m に拡大可能で体積は実に 10 倍以上にもなります。へーと思ったのは、WAT が肥大すると毛細血管からの酸素拡散が低下、これは脂肪細胞には赤信号で 1000 以上の遺伝子が発現、インスリン、アドレナリン信号に対する抵抗の増大、炎症、細胞障害に至ります。

脂肪細胞がそれ以上拡大できないと脂肪は、肝臓、骨格筋等に沈着し「lipotoxicity」の状態となり、代謝不調で 2 型糖尿病や心血管疾患を起こします。更に免疫系の障害を起し感染症罹患率、死亡率上昇を起こします。これが COVID-19 で肥満者の罹患、死亡の多い原因ですし、また様々な癌も増加します。これはインスリン増加、慢性炎症で放出される様々な因子、エストロゲン産生増加の 3 つが関与すると思われます。

痩せた成人初期の米人男性は平均 0.5 kg/年体重が増加し 40 代、50 代には WAT に中性脂肪を過剰に蓄積します。

皮下脂肪が少ない人々は代謝合併症が少ないのです。

カテコラミン仲介性 lipolysis が遺伝的に障害される場合、脂肪細胞は非常に大きくなります。新たな脂肪細胞を動員できぬことも拍車をかけます。

## 7. 肥満は脳疾患(視床下部)であり WAT 過剰+BAT 機能異常と考える。

肥満で中性脂肪過剰のあることは事実ですが、その見方は単純すぎます。

「肥満を脳疾患と位置づけ WAT 過剰+BAT 機能異常(dysfunction)と考えるとよい」

そうです。特に視床下部は体温、摂食の中枢であり興味を持たれています。

ネズミの研究で WAT からのシグナル経路が確認されました。肥満は視床下部が BAT のエネルギー消費を促すのを中断(disrupt)させます。肥満は意志薄弱だけが原因ではなく数百もの遺伝子、社会経済的要因、個人の意思決定などが重なってエネルギー消費に比し長期のカロリー摂取過剰となる状態です。

肥満の遺伝的影響はヨーロッパ起源の人種で 70%に達します。ただし単一遺伝子ではありません。数千もの肥満に関する遺伝子のうち表現型が説明できるのは 20%程度です。更に複雑なのは DNA の code(暗号)に関わらぬのに遺伝性のある epigenetics の問題です。Epigenetic とは「遺伝を越えて」という意味で DNA 塩基配列の変化がないのに継承されていく遺伝子発現のことです。DNA のメチル化(CH3 の付加)程度で形質が遺伝していくのです。

現在「健康な肥満者」が情け容赦なく(inexorably)代謝疾患への道を歩むのかははっきりしません。

## 8. 脂肪量推定は皮脂厚計,腹囲,BMI,BIA(生体電気インピーダンス法),DXA,CT,MRI で。

我が家にタニタの体重計があります。これに身長、生年月日を入力して乗ると 体脂肪率、筋肉量がわかるというのですが、今まで「乗っただけで、なんでそんなことが判るんだい」と疑問に思い、全く信用しておりませんでした。

しかし The Lancet、June29, 2019 のサルコペニア(筋肉減少)のセミナーを読んだところ、これは Bioelectrical impedance analysis (BIA:生体電気インピーダンス法)という手法でそれなりに根拠のあるものでした。「脂肪はほとんど電気を通さないが筋肉などの電解質を多く含む組織は電気を流しやすい」という特性を利用したものです。

筋肉の断面積が大きいほど電気が通りやすくなり(電気抵抗値が低い)、断面積が小さいほど抵抗は高くなります。身長と電気抵抗値から筋肉組織の長さを割り出し太さと長さから筋肉量を計算するのだそうです。 BIA はベッドサイド検査としては有用ですがその計算式とカットオフ値はその人口に特異的でありまた器械により異なるため、他人との比較ができません。

同一人物での時間的経過を見るには有用だろうとのことでした。

現在肥満の指標としては BMI が使われますが年齢、性、遺伝、人種も勘案すべきです。ただし BMI で WAT 分布などはわかりません。

脂肪量 (fat mass) 推定には皮脂厚計 (skin fold caliper)、腹囲 (waist circumference)、BMI (body mass index) 等で安価に推測できます。

また Bioelectrical impedance analysis (BIA: 生体電気インピーダンス法) や DXA (dual-energy x-ray absorptiometry)、更に正確な計測には CT や MRI が使われます。

9. GLP-1 は WAT 融解 + BAT 発熱で体重 ↓。Bariatric surgery は減量に最も有効。

エネルギーバランスを陰性にするには次の 3 つの方法がありいずれも WAT の中性脂肪量を減らします。

なお 減量に最も有効なのは bariatric surgery であり WAT 量を著明に減らします。

- i) 食事を減らす。
- ii) 栄養吸収を減らす。
- iii) エネルギー消費量を増やす。

「へー」と思ったのは GLP-1 (glucagon-like peptide 1 receptor agonists) の liraglutide (ビクトーザ) は食欲を阻害して体重を減らし、その薬剤効果はなんと運動よりも有効ですが、それは WAT 脂肪融解 (lipolysis) と BAT 発熱 (thermogenesis) によるのだそうです。

次男が生後初めて言った言葉は「あっ、そう、へー」で家内には衝撃的でした。

次男の喃語 (まだ言葉にならない発声) に対し家内がいつもそう言っていたからです。

脂肪組織に焦点を当てた治療としては bimagrumab は activin type II receptor 阻害薬ですが WAT 量を減らし骨格筋成長を促します。

脂肪組織を直接除去することは代謝を却って悪化させることがあります。

皮下脂肪吸引は長期的減量や健康改善に至りません。

脂肪組織を最低限 (modicum) 保つことは重要で WAT が少なすぎると lipotoxic metabolic dysfunction や leptin-deficient reproductive dysfunction を起こします。Anorexia nervosa を見ればわかります。状況によっては脂肪組織を増やした方が良いこともあるのです。

それでは NEJM Feb. 24, 2022 総説「ヒト脂肪組織再考」最重要点は 9 の怒涛の反復です。

- ① 米国人の 70% 肥満、obesity pandemic と言い WAT (白色脂肪) が中性脂肪蓄積。
- ② WAT に中性脂肪でエネルギー蓄積、BAT (1kg) は代謝旺盛、熱産生し血流で送り体温保つ。
- ③ WAT はカロリー蓄積、断熱、機械的保護、leptin (↓ で空腹感) 等分泌。WAT ↓ で無月経。

- ④ 脂肪細胞数は年 8%新生、15 年で置き換わる。アクトスは脂肪細胞肥大でなく細胞数↑。
- ⑤ BAT ↑はネズミで代謝改善。ベタニス( $\beta 3$ )は BAT ↑、インスリン感受性↑、心血管疾患↓。
  
- ⑥ 脂肪細胞肥大で  $O_2$  拡散低下→遺伝子発現→インスリン抵抗↑→細胞傷害、他臓器脂肪沈着。
- ⑦ 肥満は脳疾患(視床下部)であり WAT 過剰+BAT 機能異常と考える。
- ⑧ 脂肪量推定は皮脂厚計,腹囲,BMI,BIA(生体電気インピーダンス法),DXA,CT,MRI で。
- ⑨ GLP-1 は WAT 融解+BAT 発熱で体重↓。Bariatric surgery は減量に最も有効。