

75 老化関連疾患における褐色脂肪不全の意義

清水 逸平

私はこれまで、肥満や糖尿病で白色内臓脂肪や褐色脂肪不全が生じることや、心不全時に白色内臓脂肪不全を介した全身の代謝異常が生じること、これらの老化疾患の病態が負に制御されることを明らかにしてきた。これらの研究を通して、心不全や糖尿病において全身の代謝不全を介して病態が促進するという共通の分子基盤があることがわかった。褐色脂肪組織は熱産生器官として当初認識され、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であることがわかってきた。1) 体温の低下が心機能低下や心不全の予後不良因子であること、2) 褐色脂肪不全を抑制すると心機能が改善することから (Shimizu I, unpublished data)、心機能低下に伴い褐色脂肪不全が生じ、褐色脂肪の恒常性を制御することで心不全を改善できる可能性が高いと考えられる。本仮説を検証した結果、心不全時に生じる過剰な交感神経刺激により褐色脂肪不全が生じ代謝不全に陥ること、褐色脂肪移植により心不全が改善することがわかった。褐色脂肪由来代謝物質が心筋代謝異常を起こす詳細な分子機序を現在も解析しているところである。

また、肥満に伴い非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症が増加するが、非侵襲的な診断法や特異的な治療法がなく、いまだ満たされない医療ニーズが存在する。本研究により、肥満ストレス下の褐色脂肪組織において線維化促進分子 ProteinX が存在することがマウスモデルで確認され、NASH 患者や肥満 NASH モデルマウスの血液中で 2 倍程度の上昇を確認することができた。ProteinX 過剰発現モデルマウスでは肝臓の線維化が促進されたため、ProteinX が NASH の非侵襲的な診断につながるバイオマーカーとしての有用性に加え、肝臓の線維化促進抑制による疾患特異的な治療標的となる可能性が示唆された。

褐色脂肪由来物質を介した NASH、心不全進展機序

