

アディポサイトカインと骨代謝

大阪歯科大学
生化学講座

教授 池尾 隆



大阪歯科大学
生化学講座

准教授 鎌田 愛子



はじめに

メタボリックシンドローム metabolic syndrome (内臓脂肪症候群)は、日本人の三大死因のうち心臓病や脳卒中といった心血管疾患の遠因となる病態である。すなわち、単にエネルギー源貯蔵の役割を担うと考えられていた脂肪細胞からアディポサイトカイン adipocytokine と総称される種々の生理活性物質が内分泌されること、内臓脂肪型肥満で、大量に蓄積された脂肪により肥大化した脂肪細胞ではアディポサイトカインの分泌異常が起こること、そして、その分泌異常が糖代謝異常(糖尿病)、血圧上昇(高血圧症)、脂質代謝異常(高脂血症)を起し、動脈硬化症を誘発することが明らかになった。最近では、生活習慣病の多くの症例で、内臓脂肪型肥満とインスリン抵抗性 insulin resistance を背景としたメタボリックシンドロームが存在すると考えられている。

一方、骨粗鬆症は、骨量(骨密度)と骨質により規定される骨強度の低下により骨折危険率が高まる疾患であり、現在わが国の罹患者数は1,200万人を越えると推定されている。骨粗鬆症と動脈硬化性石灰化がしばしば合併することが古くから知られ、また、インスリンが骨芽細胞の分化やコラーゲン合成促進作用をもち、インスリンが欠乏するI型糖尿病では骨密度が著明に減少する。すなわち、メタボリックシンドロームと代謝性骨疾患が互いに関連をもつことは明らかである。

本稿では、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインが骨代謝に及ぼす影響に焦点をあて概説するとともに、私たちが得たレプチン leptin

やアディポネクチン adiponectin などのアディポサイトカインと骨芽細胞の分化に関する知見を紹介する。

メタボリックシンドロームの診断基準

肥満は、図1に示すように、脂肪が蓄積される部位により内臓脂肪型肥満(リンゴ型肥満)と皮下脂肪型肥満(洋ナシ型肥満)に大別される。メタボリックシンドロームの基盤となるのは内臓脂肪型肥満である。

メタボリックシンドロームの診断基準を表1(成人)と表2(子供)に示す。内臓脂肪の蓄積に加えて、脂質異常、高血圧、高血糖の3項目のうち2つ以上の項目が当てはまる場合、メタボリックシンドロームと診断する。なお、高血圧症と診断される「最高(収縮期)血圧 140 mmHg以上/最低(拡張期)血圧 90 mmHg以上」、糖尿病と診断される「空腹時血糖値 126 mg/dL以上」より、それぞれ低い数値となっている。

アディポサイトカイン

脂肪組織欠損マウスは著しいインスリン抵抗性、糖尿病、高脂血症をきたし、脂肪組織移植により改善することから、脂肪組織は糖代謝や脂質代謝を制御するうえで極めて重要な組織であると考えられる。この脂肪組織から内分泌される生理活性物質がアディポサイトカインである。脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの作用と分泌異常時の障害を一括して図2に示す。

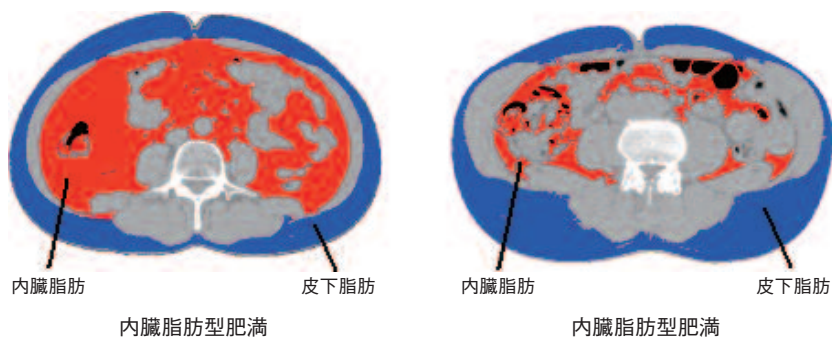


図1 内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満
(日立健康管理センター提供 厚生労働省ホームページより引用)

表1 成人のメタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪の蓄積に加えて、脂質異常、高血圧、高血糖の3項目のうちの2つ以上の項目が当てはまる場合、メタボリックシンドロームと診断する。

- ① 内臓脂肪の蓄積
⇒腹囲（へそ周り） 男性 85 cm以上、女性 90 cm以上
(男女ともに、腹部CT検査の内臓脂肪面積が 100 cm²以上に相当)
- ②-1 脂質異常
⇒血中中性脂肪濃度 150 mg/dL以上
HDLコレステロール濃度 40 mg/dL未満 (いずれかまたは両方)
- ②-2 高血圧
⇒最高（収縮期）血圧 130 mmHg以上
最低（拡張期）血圧 85 mmHg以上 (いずれかまたは両方)
- ②-3 高血糖
⇒空腹時血糖値 110 mg/dL以上

表2 子供のメタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪の蓄積に加えて、脂質異常、高血圧、高血糖の3項目のうちの2つ以上の項目が当てはまる場合、メタボリックシンドロームと診断する。

- ① 内臓脂肪の蓄積
⇒腹囲（へそ周り） 小学生 75 cm以上、中学生 80cm 以上
もしくは、腹囲径 (cm) ÷ 身長 (cm) = 0.5以上
- ②-1 脂質異常
⇒血中中性脂肪濃度 120 mg/dL以上
HDLコレステロール濃度 40 mg/dL未満 (いずれかまたは両方)
- ②-2 高血圧
⇒最高（収縮期）血圧 125 mmHg以上
最低（拡張期）血圧 70 mmHg以上 (いずれかまたは両方)
- ②-3 高血糖
⇒空腹時血糖値 100 mg/dL以上

1) レプチン leptin

1994年に発見・命名されたペプチドホルモンで、インスリンの刺激により産生される。視床下部の満腹中枢に作用して食欲を抑制するとともに、交感神経を活性化させエネルギー代謝を亢進させることで肥満を抑制する。また、肥満状態ではレプチン抵抗性を示す。

2000年にレプチンが中枢性に骨形成を抑制することが明らかにされ、その後、破骨細胞の形成を促進する作用も併せ持つことが示された。一方、骨芽細胞にレプチン受容体が存在し、骨芽細胞の分化および石灰化促進作用を持つことも示された。現在では、レプチンは中枢神経系を介する間接的な作用と骨芽細胞への直接的な作用により、骨代謝のバランスを調節していると考えられている。

2) アディポネクチン adiponectin

脂肪細胞が特異的に分泌するアディポサイトカインで、血中に5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と比較的高濃度で存在する。内臓脂肪の蓄積により濃度が低下するのが特徴である。血管傷害時には血管壁に集積し、血管内皮細胞への単球接着抑制や単球マクロファージからのTNF- α 分泌や泡沫化を抑制することで、抗動脈硬化作用を発揮する。また、インスリン感受性を増強する作用をもつ。

3) TNF- α tumor necrosis factor-alpha

炎症性サイトカインの1つで、内臓脂肪の蓄積

とともに肥大化脂肪細胞からの分泌が増加し、インスリン抵抗性をもたらす。また、強力な骨吸収促進作用と骨形成抑制作用をもつ。

4) アンジオテンシノーゲン angiotensinogen

本来、肝で産生されるが、一部、脂肪細胞でも産生されるペプチドである。内臓脂肪の増加に伴い血中濃度も上昇する。腎から分泌されるレニンにより、アンジオテンシンIに、さらにアンジオテンシンIIを経て、副腎皮質ホルモンであるアルドステロンの分泌を促進する。アルドステロンは血中のカリウムの排泄とナトリウムの再吸収を促進し、血液の水分量を増加させ血圧上昇を誘発する。

5) PAI-1 plasminogen activator inhibitor type-1

血中濃度は20 ng/mL であるが、内臓脂肪の増加に伴い血中濃度も上昇する。プラスミノゲン活性化酵素を阻害するタンパク質で、フィブリン血栓融解作用をもつプラスミンを阻害することで動脈硬化を促進させると考えられている。

アディポネクチンの骨芽細胞に対する作用

私たちは、脂質代謝異常（肥満など）と骨代謝異常（骨粗鬆症など）の相互関係に注目し、これまでに、肥満マウスを作製し、脂質代謝と骨髄細胞の分化を検討するとともに、マウス由来骨芽細胞株やヒト歯髄由来線維芽細胞にアディポサイトカインレセプターが発現しており、アディポネク

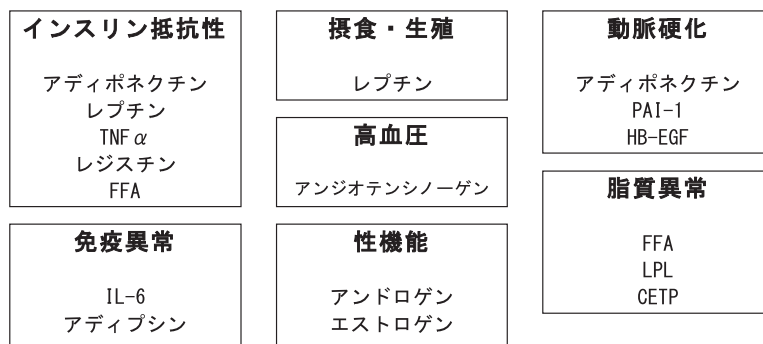


図2 脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの作用

チンやレプチンが骨芽細胞や歯髄由来線維芽細胞の増殖・分化にそれぞれに影響を及ぼすことを明らかにした。そして、培養骨芽細胞におけるアディポサイトカインレセプターの発現をreal time RT-PCRにて検討した結果、図3に示すように、分化培地(DM; ビタミンC + β -グリセロリン酸)添加で分化誘導した前骨芽細胞様細胞(MC3T3-E1)で、2種類のアディポネクチンレセプター(AdipoR1とAdipoR2)の発現が著明であることから、アディポネクチンの作用が骨芽細胞の分化に直接的な影響を及ぼすことを示した。このことは、siRNAを細胞内に導入してアディポネクチンレセプターの発現を抑制したところ、分化培地添加によるBMP-2やオステオカルシンの遺伝子発現の誘導が抑制されたことから証明された。

ところで、アディポネクチンは約30 kDaのポリペプチドで、N末端シグナル配列、コラーゲン様ドメイン、およびC末端の球状ドメインからなり、血中では完全長のアディポネクチン(AN)とC末端球状ドメインが切断されて遊離した球状

アディポネクチン(gAN)が存在することが知られている。そこで、次にアディポネクチンの分子構造の差異が骨芽細胞の分化に影響を及ぼすかどうかをマイクロアレイ法にて網羅的に検討した。その結果、gANとANではheatmap上で異なるパターンを示し、アディポネクチンの分子構造の差異が骨芽細胞の遺伝子発現に異なる影響を及ぼすことを明らかにした。さらに、図4に示すように、特徴的なパターンを示す部分をCluster 1-6に分類し、各Clusterでup-regulateしている遺伝子のGO(gene ontology) termを抽出し、その機能を考察した。DMでup-regulateする遺伝子は骨芽細胞分化や細胞の成長に関連するものが多く、ANではWntのような骨代謝関連シグナル伝達系の遺伝子群やシグナル伝達の下流に位置するJunに関連する遺伝子群がup-regulateしていた。これに対し、gANのみでup-regulateする遺伝子群は細胞形態や神経系およびGタンパク質結合性受容体シグナル伝達系に関連していた。(文献1~4参照)

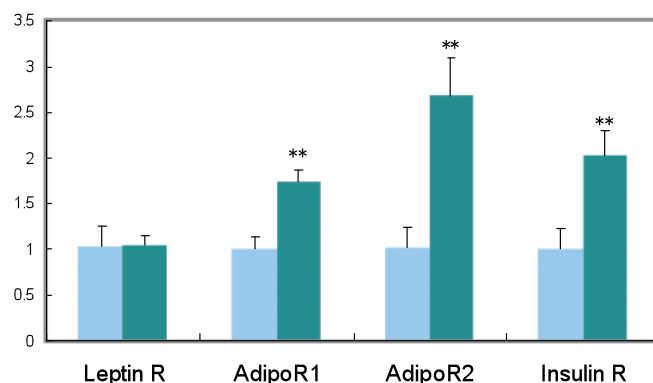


図3 培養骨芽細胞におけるアディポサイトカインレセプターの発現
分化培地(DM; VC+ β -グリセロリン酸)添加で分化誘導できるマウス前骨芽細胞様細胞株MC3T3-E1を用い、DM非添加とDM添加による各アディポサイトカインレセプターの発現をreal time RT-PCRにて検討した。

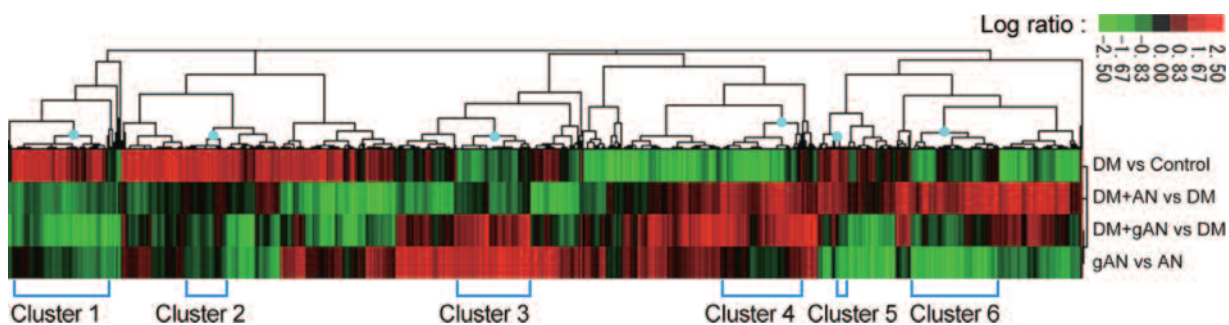


図4 アディポネクチンの分子構造の差異が骨芽細胞の遺伝子発現に及ぼす影響

おわりに

脂質代謝と骨代謝の間に極めて深い関連があることは、造血機能を持たなくなった骨髄が黄色骨髄となり脂肪で満たされることから明らかである。また、最近、投与されている薬剤の作用にも顕著に示されている。コレステロール低下作用をもつスタチン statin はHMG-CoA（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA）還元酵素阻害薬で、コレステロール合成系のHMG-CoAからのメバロン酸の生成過程を阻害する。一方、骨に対しても、BMP-2を介した骨形成促進作用やFPP（ファルネシルピロリン酸）合成抑制による骨吸収抑制作用の可能性が示唆されている。また、顎骨壊死の問題で歯科領域でも広く知られることとなった骨粗鬆症治療薬のビスホスホネート bisphosphonateのうち、窒素をもつアミノビスホスホネートはスタチンと同様にFPPの生成を阻害し破骨細胞をアポトーシスに導き、骨吸収を抑制する。さらに動脈硬化に重要な役割をもつマクロファージに対してもアポトーシスを誘導するという。

脂質代謝と骨代謝の関連を追究することは、広く生活習慣病全般を理解することにつながるとともに、最近注目されている歯周疾患と全身疾患との関連の解明の一助となると考えられる。肥満と歯周病の程度を調査した研究ではBMI 30以上のグループは20未満のグループの8.6倍の歯周病罹患率をもつという。また、心血管疾患と歯周炎に

相関があることなどが疫学研究により示されている。これらの結果を科学的に追究し、その機序を明らかにすることが歯科領域のEBM確立につながるものと思われる。

参考文献

1. Kamada A, Ikeo T, Yoshikawa Y, Domae E, Goda S, Tamura I, Kon-i H, Okazaki J, Kawamoto A, Komasa Y, Toda I, Suwa F. Influence of adipocytokines on differentiation of pro-osteoblastic cells. *J Oral Tissue Engin.* 2008; 6(1):17-23.
2. Ueno M, Kamada A, Ikeo T. Failure of adiponectin action influences osteoblast-related gene expression. *J Oral Tissue Engin.* 2009; 6(3):159-166.
3. Kamada A, Ikeo T, Yoshikawa Y, Domae E, Goda S, Tamura I, Tanabe K, Tanabe J, Itsusaki H, Kinoshita G, Kitano T, Kikuchi Y, Okazaki J. Gene expression of adipocytokine receptors during osteoblastic differentiation. *J Oral Tissue Engin.* 2009; 7(1):53-60.
4. Tanabe K, Kamada A, Goda S, Ikeo T. Effect of adiponectin on gene expression profiles in osteoblasts. *J Oral Tissue Engin.* 2009; 7(2):99-106.