

《解 説》

肥満と褐色脂肪組織

明治鍼灸大学・臨床医学教室（内科）

吉田 俊秀

要旨：最近，過食と運動不足に加えた第3の肥満成因として，褐色脂肪組織の機能異常が注目されている。著者らは，現在までに，各種実験的肥満モデルの褐色脂肪組織の機能を，交感神経活動の直接指標とされる，norepinephrine turnover を測定する事により評価し，このいずれの肥満モデルにも，褐色脂肪組織の機能低下ないしは機能異常を認め，これが，これら肥満モデルの一肥満成因になる事を示してきた。又，ヒト肥満者に関しても，エフェドリン筋注下の Thermography の反応性において，20%以上の肥満者では，正常体重者に比べ，褐色脂肪組織の反応減弱例を多数認め，この組織の機能低下は，ヒト肥満者においても，その一肥満成因となる可能性を示した。本稿では，これら研究成績を中心に概説した。

Obesity and Brown Adipose Tissue

Toshihide Yoshida

Department of Internal Medicine, Meiji College of Oriental Medicine

Summary： As the cause of obesity, attention has been focused on the functional abnormality of brown adipose tissue, in addition to overfeeding and lack of exercise. We have already found that there are functional reduction or abnormality in brown adipose tissue of various experimentally models with obesity, when they are estimated by norepinephrine turnover which is a reliable indicator of sympathetic nervous system activity, and furthermore, that there are many low responders in subjects with obesity, when their brown adipose tissue are estimated by thermography. In this paper, our newly data on obesity and brown adipose tissue are summarized and discussed.

Key words： 肥満 Obesity, 褐色脂肪組織 Brown adipose tissue, 交感神経活動度 Sympathetic nervous system activity, Norepinephrine turnover, Thermography

I はじめに

肥満が，成人病の発症や進展に悪影響を及ぼす事が知られ，社会問題化している折，肥満の成因として，過食と運動不足に加え，最近，第3の肥

満成因として，褐色脂肪組織の機能異常^{4,10,12)}が注目を集めている。本総説では，肥満と褐色脂肪組織に関する著者らの最近の動物実験と，ヒトにおける研究結果を中心に紹介したい。

II 白色脂肪組織と褐色脂肪組織

ヒトを含む哺乳動物の脂肪組織には、白色脂肪組織と褐色脂肪組織とがあり、その名のとおり、色調の違いで識別できるが、機能的には両者は全く異なった働きをしている。すなわち、白色脂肪は、過剰のエネルギーを中性脂肪として貯蔵する場所であるのに対し、褐色脂肪は熱産生臓器であり、寒冷にさらされている間（cold-induced non-shivering thermogenesis）と、過食後（diet-induced thermogenesis）に熱を作る為に、脂肪を燃焼させる事がその主な生理作用である。従って、この部の機能異常は、肥満の一成因に成りうると考えられているのである。表1に両組織の比較を略記した。すなわち、白色脂肪が全身に分布しているのに対し、褐色脂肪は、肩甲間、頸背部、腋窩部、縦隔、腎周囲および脊柱に沿った部位にのみ局限しているし、又、白色脂肪内の蓄積脂肪の多くは、肝で合成されたものであるが、褐色脂肪では、脂肪酸合成やグリセロキナーゼの活性が高く、それ自体で中性脂肪の活発な代謝回転を行なっている。その間に遊離した脂肪酸が酸化されて、

熱産生がおこるのであるが、この過程は、褐色脂肪のミトコンドリアの特異的な分子構造に基づいている。すなわち、白色脂肪を含めて通常のミトコンドリアでは、基質の酸化に共役して効率よくATPが合成されるのに対し、褐色脂肪のミトコンドリアでは、ATP産生に共役しない呼吸が活発に行なわれ、その結果大量の熱が発生している。この脱共役には、thermogenin と呼ばれる分子量約32,000の蛋白質が関与しており、ミトコンドリア膜内外のプロトン短絡路を構成している¹⁰⁾。この thermogenin は褐色脂肪にのみ存在しており、この量が、熱産生活性とよく相関する事も確かめられている^{8,9)}。更に、組織学的にも異なっているが、神経支配の様相も両脂肪組織にて大きな差がある。すなわち、褐色脂肪では、個々の細胞が多数の交感神経線維とその終末により、網目様に密に取り囲まれているのに対し、白色脂肪細胞には、交感神経終末とのシナプスはほとんど存在せず、大部分が毛細血管壁に終わっている。

表1 褐色脂肪組織（BAT）と白色脂肪組織（WAT）との相違点

	B A T	W A T
存在部位	肩甲間、頸部、腋窩部など特異的局在を示す。	特別な局在なし。身体のいたる所に存在。
組織学的特徴	多房性の脂肪滴を含む。 ミトコンドリア含量多い。	単房性の脂肪滴を含む。 ミトコンドリア含量少ない。
神経支配の様式	交感神経終末とのシナプス様接触あり、ノルアドレナリン含量多い。	脂肪細胞と交感神経終末との直接的な接触なし。ノルアドレナリン含量少ない。
生理的役割	非ふるえ熱産生を行う主要な組織。 寒冷刺激に応答する。 絶食に対して応答性悪い。	エネルギー源の貯蔵場所。 寒冷刺激に応答。 絶食に対して応答する。
生化学的特徴	脂肪酸合成速度が高い。 グリセロキナーゼ活性強い。 ミトコンドリア内膜に特異な蛋白質（分子量32K, thermogenin）を含有する。	脂肪酸合成能は低い。 グリセロキナーゼ活性弱い。

表 2

Sympathetic Nervous System Activity in The Interscapular Brown Adipose Tissue			
	basal (ad libitum) vs. control	response to diet	response to cold
control mice and rats	-----	suppressed by fasting increased by overfeeding	increased
obese animals			
genetic :			
ob/ob mice	decreased		increased
Japanese KK mice	decreased		increased
yellow KK mice	decreased		increased
hypothalamic :			
VMH-lesioned rats	unchanged	no response	increased
Gold-thioglucose treated mice	unchanged	no response	increased
Monosodium-glutamate treated mice	decreased	no response	increased
endocrine :			
ovariectomized rats	decreased		increased

Ⅲ 各種実験的肥満動物の褐色脂肪組織と norepinephrine (NE) turnover

前項で述べた様に、褐色脂肪組織は、過食後に熱を産生する為に、脂肪を燃焼させる事がその主な生理作用である為、この部の機能異常は、肥満の一成因に成りうると考えられているのである^{4,10,12)}。しかも、この褐色脂肪組織は、交感神経により支配され、又、この交感神経の作用は、視床下部腹内側核により制御されているという事実¹³⁾より、褐色脂肪組織の機能異常を評価する為には、この部の交感神経活動度を測定する事が必要である。その為、我々は、交感神経活動の直接指標とされる norepinephrine (NE) turnover^{4,18,27,28)}を、各種実験的肥満動物の褐色脂肪組織を用いて測定する事により、果たしてこれら肥満動物の褐色脂肪組織に、機能異常があるのかどうかを検討した。

表2に結果を示したが、この表より明らかな様に、まず①遺伝性肥満モデルの ob/ob マウス¹⁷⁾、Japanese KK mice²²⁾ や yellow KK mice¹¹⁾

においては、それぞれ過食があるにもかかわらず、ad libitum 食にて、それぞれの対照に比較して有意な NE turnover の減弱がみられ、褐色脂肪組織の機能低下がこれら肥満マウスの肥満の一成因を成している事が示された。又、②視床下部性肥満モデルの視床下部腹内側核 (VMH) 破壊ラット¹⁹⁾及びゴールドチオグルコース (GTG) 処置マウス²⁶⁾では、共に著明な過食があるが、ad libitum 食では対照動物と比較して、NE turnover に差を認めなかった。又、絶食にすると、対照群では NE turnover が著減したが、これら肥満動物では減少せず、褐色脂肪に機能異常のある事が示された。更に、monosodium-L-glutamate (MSG) 処置マウスでは、視床下部弓状核と VMH の約1/3が破壊される事が知られているが、このマウスでは、NE turnover が ad libitum 食でも対照より有意に減弱しており²⁰⁾、しかもこの変化は、肥満発症前の3週目より観察された事²¹⁾より、褐色脂肪の機能低下が、このMSGマウスの肥満の一成因を成している事は明らかで

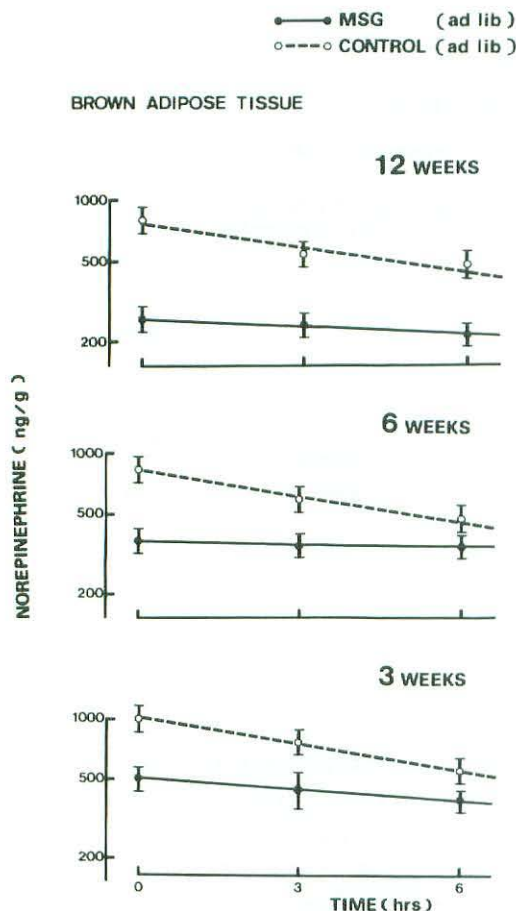


図1 生後3, 6, 12週齢におけるMSGマウス褐色脂肪組織の norepinephrine turnover

ある。(図1)。(3)内分泌性肥満モデルとして作成された卵巣摘出後肥満ラットでも、NE turnover が減弱しており²⁴⁾、肥満の一成因と考えられた。一般に、この肥満ラットの肥満成因機構としては、満腹中枢である視床下部腹内側核 (VMH) に多数ある estrogen 受容体¹⁵⁾に、卵巣より分泌される estrogen が結合し、VMHに対し一定の刺激を与えていたのが、卵摘により estrogen が減少し、VMHへの刺激が減弱した為、満腹感が無くなり過食になると考えられていたが、

我々の NE turnover の成績は、この VMH が交感神経系の中核でもある為、卵摘により VMH の刺激が減弱し、これが NE turnover の減弱へ導いた為と考えている²³⁾。又、興味ある事に、この卵摘ラットに estradiol benzoate を10日間筋注すると、NE turnover は偽手術対照と同程度までに回復した事である²³⁾。

以上、我々の行った7種類の実験的肥満動物を用いた成績は、GTGマウスを用いたYoung and Landsberg²⁹⁾や Himms-Hagen ら³⁰⁾の成績、VHMラットの Romsos ら¹⁶⁾の報告、ob/obマウス⁵⁾、db/obマウス²⁾や fatty rat⁷⁾での報告と、基本的にはすべて一致している。更に、褐色脂肪組織の特異的熱産生機能を示す尺度である [³H]-GDP結合能を用いた成績⁴⁾とも、ほぼ一致するものである。従って、現在までの検討では、実験的肥満動物にはすべて褐色脂肪組織の機能低下ないしは機能異常があり、これが肥満の一成因を成している事が明らかにされた。

IV ヒト肥満者の褐色脂肪組織とThermography

ヒト肥満者における褐色脂肪組織の意義に関しては、現在世界的にも全く不明である^{4,10,12)}。それは、ヒトにおいては、褐色脂肪を in vitro で研究する事が不可能であるからである。一方、死後解剖による組織所見では、活発な褐色脂肪は新生児においては全身に存在するが、成人では深部組織(腎・大動脈等)のみに限定されてくるという報告³⁾がある。しかし、1979年 Rothwell¹²⁾らは、褐色脂肪が交感神経支配を受けている事を利用し、健康成人の一例にエフェドリンを注射する事により、投与前後にて皮膚温の変化を検討した。それによると、死後解剖で報告された部位のうち、成人になって組織学的に不活発になったと思われた肩甲間褐色脂肪部が、エフェドリン投与によって、有意に皮膚温の上昇を認めたのである。又、最近では、成人の褐色脂肪組織より、褐色脂肪に特異的と言われる分子量32,000の thermogenin が直接証明されている^{1,6)}。これらの事実を踏まえた上で、今回我々は、ヒト肥満者に果たして肩

表3 サーモグラフィーによるエフェドリン筋注後のヒト肩甲間褐色脂肪組織の反応性*

	反 応 低 下	反 応 遅 延
標準体重者 19 (♂11, ♀8) (25~52才)	2 (♂1, ♀1)	0
肥満者 (20%以上) 17 (♂5, ♀12) (18~60才)	6 (♂2, ♀4)	4 (♂3, ♀1)

*エフェドリン0.5mg/kg筋注

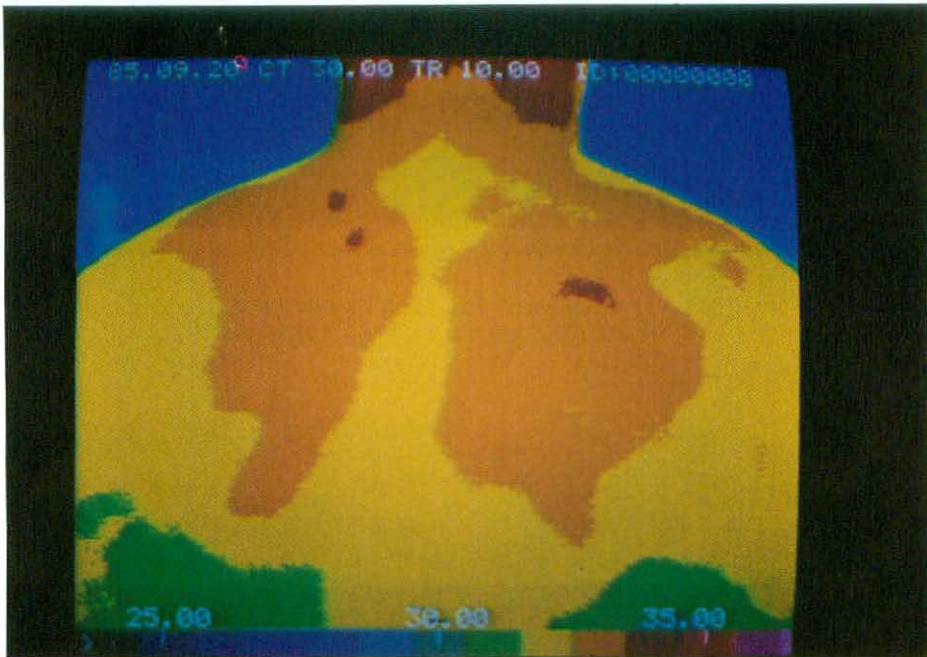


図2 Thermography による肩甲間褐色脂肪組織の正常反応例（エフェドリン注射30分後）

甲間褐色脂肪組織の機能低下ないしは機能異常があるのかどうかを、体表面より放熱量を画像表示し、温度分布の差より生体内の組織代謝活性を検出する機能をもつ thermography を利用し、エフェドリン筋注後の反応性において検討した。その結果、表3で示す様に、エフェドリン0.5mg/kg筋注

後の反応性では、標準体重者19例中2例に反応低下を認めたが、20%以上の肥満者17例では、非常な反応低下ないしは無反応を6例に、又、反応遅延を4例に見い出した。図2に典型的な正常反応例（エフェドリン注30分後）と、図3に反応低下を示した肥満例（同30分後）を示す。この結果

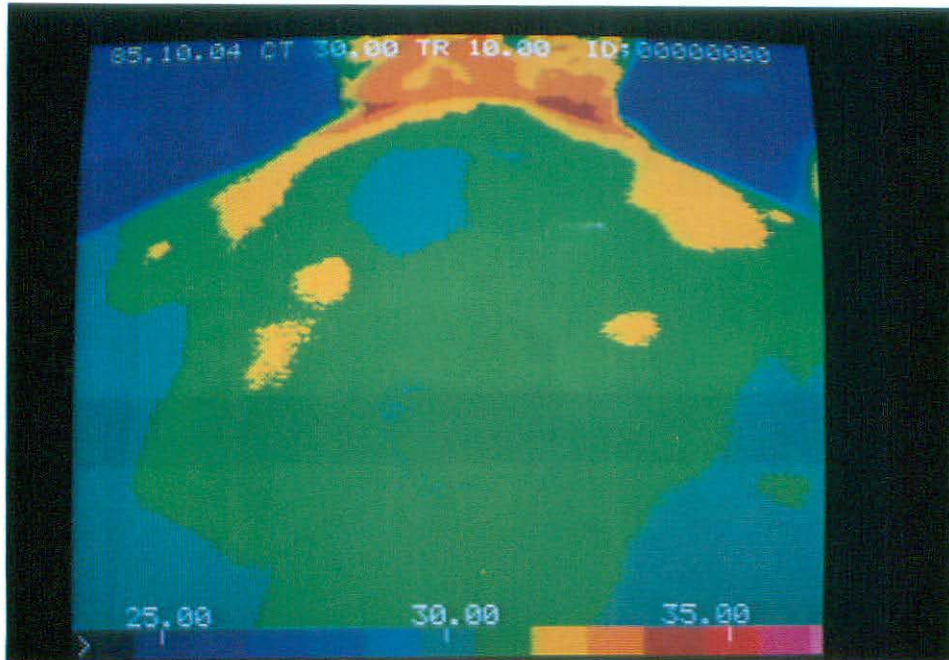


図3 Thermography による肩甲間褐色脂肪組織の反応低下肥満者例（エフェドリン注射30分後）

より、ヒト肥満の一成因としても、褐色脂肪の機能低下の関与する可能性が強く示唆された²⁵⁾。しかし、この実験に用いた Thermography では定性的解析しかできなかった為、現在、機器も Thermoviewer 500M (JTG-500M) に一新し、更に Scintipac 2400 (島津製) を導入し、Thermography による入力ビデオ信号を定量的に解析し、事前に測定した皮下脂肪厚との間に、相関関係があるのかどうかを充分検討した後、褐色脂肪機能異常に基づいた肥満者の分類を行いつつある。又、標準体重者中にみられた褐色脂肪組織の反応低下例を経時的に追跡し、将来肥満を発症するのかどうか、又、その両親・兄弟に同傾向がみられるのかどうかを検討し、褐色脂肪組織の機能異常は、肥満を発症させる体質的要因を成しているのかどうかをも今後明確にしたい。

V おわりに

肥満の成因としての褐色脂肪組織の機能異常に関し、主として我々の動物実験ならびにヒトでの研究成績を中心に概説した。肥満成因としてのこれら褐色脂肪組織の意義に関する研究は、ヒトの肥満成因解明への新しいアプローチとして、現在、世界的に大きな注目を集めており、今後いっそうの研究が待たれるところである。

本研究の一部は、第17回三井生命厚生事業団「成人病研究助成」(1984)による。

文 献

- 1) Bouillaud, F., Combes-George, M., Ricquier, D. : Mitochondria of adult human brown adipose tissue contain a 32,000-Mr uncoupling protein. *Biosci. Rep.* 3 : 775~780, 1983.
- 2) Giachetti, A. : The functional state of sympathetic nerves in spontaneously diabetic mice. *Diabetes*. 27 : 969~974, 1978.
- 3) Heaton, J.M. : The distribution of brown adipose tissue in the human. *J. Anat.* 112 : 35~39, 1972.
- 4) Himms-Hagen, J. : Brown adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Ann. Rev. Nutr.* 5 : 69~94, 1985.
- 5) Knehans, A.W., Romsos, D.R. : Reduced norepinephrine turnover in brown adipose tissue of ob/ob mice. *Am. J. Physiol.* 242 : E253~E261, 1982.
- 6) Lean, M.E.J., James, W.P.T. : Uncoupling protein in human brown adipose tissue mitochondria, isolation and detection by specific antiserum. *FEBS Lett.* 163 : 235~240, 1983.
- 7) Levin, B.E., Triscari, J., Sullivan A.C. : Defective catecholamine metabolism in peripheral organs of genetically obese Zucker rats. *Brain Res.* 224 : 353~366, 1981.
- 8) Nedergaard, J., Cannon, B. : Parallel increases in [3 H]GDP-binding and thermogenin content in brown adipose tissue mitochondria from cold-exposed rats. *Am. J. Physiol.* 248 : C365~C371, 1985.
- 9) Nedergaard, J., Raasmaja, A., Cannon, B. : Parallel increases in amount of [3 H]GDP binding and thermogenin antigen in brown adipose tissue mitochondria of cafeteria-fed rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 122 : 1328~1336, 1984.
- 10) Nicholls, D.G., Locke, R. : Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol. Rev.* 64 : 1~64, 1984.
- 11) Nishioka, H., Yoshida, T., Yoshioka, K., Kondo, M. : Yellow KK mice and norepinephrine turnover. (submitted)
- 12) Rothwell, N.J., Stock, M.J. : A role for brown adipose tissue in diet induced thermogenesis. *Nature (London)* 281 : 31~35, 1979.
- 13) Saito, M., Minokoshi, Y., Shimazu, T. : Brown adipose tissue after ventromedial hypothalamic lesions in rats. *Am. J. Physiol.* 248 : E20~E25, 1985.
- 14) Spector, S., Sjoerdsma, A., Udenfriend, S. : Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by alpha-methyl tyrosine, an inhibition of tyrosine hydroxylase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 147 : 86~95, 1965.
- 15) Stumpf, W.E. : Estrogen-neurons and estrogen-neuron systems in the periventricular brain. *Am. J. Anat.* 129 : 207~218, 1970.
- 16) Vander, Tuig, J.G., Knehans, A.W., Romsos, D.R. : Reduced sympathetic nervous system activity in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Life Sci.* 30 : 913~920, 1982.
- 17) Vander, Tuig, J.G., Ohshima, K., Yoshida, T., Romsos, D.R., Bray, G.A. : Adrenalectomy increases norepinephrine turnover in brown adipose tissue of obese (ob/ob) mice. *Life Sci.* 34 : 1423~1432, 1984.
- 18) Yoshida, T., Kemnitz, J.W., Bray, G.A. : Lateral hypothalamic lesions and norepinephrine turnover in rats. *J. Clin. Invest.* 72 : 919~927, 1983.
- 19) Yoshida, T., Bray, G.A. : Catecholamine turnover in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.* 246 : R558~R565, 1984.
- 20) Yoshida, T., Nishioka, H., Nakamura, Y., Kondo, M. : Reduced norepinephrine turnover in mice with monosodium-glutamate induced obesity. *Metabolism* 33 : 1060~1063, 1984.
- 21) Yoshida, T., Nishioka, H., Nakamura, Y., Kanatsuna, T., Kondo, M. : Reduced norepinephrine turnover in brown adipose tissue of pre-obese mice treated with monosodium-L-glutamate. *Life Sci.* 36 : 931~938, 1985.
- 22) Yoshida, T., Nishioka, H., Kondo, M. : Reduced norepinephrine turnover in interscapular brown adipose tissue of Japanese KK mice. *Horm. metabolic Res.* 17 : 485, 1985.
- 23) Yoshida, T., Nishioka, H., Kondo, M. : Reduced norepinephrine turnover in interscapular brown adipose tissue of obese rats after ovariectomy. (submitted)
- 24) 吉田俊秀, 西岡均, 中村義雄, 近藤元治 : 卵巣摘出後の肥満ラットにおける減弱した norepinephrine turnover. *医学のあゆみ*. 129 : 611~612, 1984.
- 25) 吉田俊秀 : 肥満と褐色脂肪組織. 第35回日本体質学会総会要旨集, シンポジウム II 「体質と肥満」 : 12, 1985.
- 26) 吉岡敬治, 吉田俊秀, 西岡均, 近藤元治 : G T G 肥満マウスの褐色脂肪組織と心臓における norepine-

- phrine turnover. 第6回日本肥満学会抄録集 : 61, 1985.
- 27) Young, J.B., Landsberg, L. : Stimulation of sympathetic nervous system during sucrose feeding. *Nature (London)* **269** : 615~617, 1977 .
- 28) Young, J.B., Landsberg, L. : Suppression of sympathetic nervous system during fasting. *Science*. **196** : 1473~1475, 1977.
- 29) Young, J.B., Landsberg, L. : Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold-thioglucose treated mouse. *J. Clin. Invest.* **65** : 1086~1094, 1980.
- 30) Zaror-Behrens, G., Himms-Hagen, J. : Turn-over of noradrenaline in brown adipose tissue of genetically and gold-thioglucose obese mice. *Fed. Proc.* **43** : 1061, 1984.