

特集 脂質異常症と糖尿病 UPDATE

脂肪酸代謝とインスリン作用

矢作直也

東京大学大学院 医学系研究科 分子エネルギー代謝学講座 特任准教授

脂肪酸代謝とインスリン作用の間には深い関係がある。脂肪酸代謝はインスリン作用により調節を受ける一方で、逆に脂肪酸によってもインスリン作用は大きな影響を受ける。本稿では、とくに後者、すなわち、肥満や脂肪酸代謝の異常がインスリン抵抗性をもたらす機序について、最近の知見を中心に述べていきたい。

インスリン抵抗性とは

インスリン抵抗性とは、インスリンの標的臓器（主に骨格筋、脂肪組織、肝臓）においてその作用効率が低下している状態である。インスリン抵抗性を呈する病態として、最も一般的なのは肥満に伴うものである。

肥満に伴って脂肪細胞もインスリン抵抗性となるが、**図1**に、代表的な肥満モデルマウスである *ob/ob* マウスの脂肪組織において、脂肪細胞の中性脂肪合成機能がインスリン抵抗性と並行して低下していることを示す¹⁾。その他の肥満モデルマウスにおいても、同様の傾向を示すことが明らかになっている。

肥満に伴ってこのような脂肪細胞の機能不全が生じ、インスリン抵抗性へと繋がっていく（**図2**）一方で、実は、インスリン抵抗性は、全身性脂肪萎縮症のように、一見やせてみえる状況でも生じうる。両者に共通しているのは、「脂肪をこれ以上、体内に貯められない状態」、つまり、「今以上には太れない状態」ということである（**図3**）。こうした観点からは、インスリン抵抗性の本質は、肥満・過栄養状態に対する防御反応であって、それ以上太らないようにするためのネガティブフィードバック機構であると考え

られる。

実際、同じBMI、同じ腹囲の人同士でも、インスリン抵抗性を呈している人もいれば、片や呈していない人もいる。その理由は、インスリン抵抗性の本質が肥満に対するネガティブフィードバックであることを考えると、「どのくらい太っているか？」よりも「どのくらい余裕があるか？」が実は重要なのであって、前者の指標であるBMIや腹囲から後者を推定することはできないためである。太ることに関する潜在能力には、大きな個人差があることが原因ともいえる。

このことをもう少しわかりやすく説明するために、「肥満余力」という概念を筆者らは提唱している。肥満が限界に近づき、肥満余力の乏しくなった人はインスリン抵抗性になるが、同じ肥満度でも「肥満余力」には大きな個人差があって、BMIや腹囲から肥満余力を推定することは難しい（**図4**）。現在のところ、肥満余力を直接的に定量化する方法はないが、インスリン抵抗性を呈してきた時点で肥満余力を失っていると考えてよいと思われる。

インスリン抵抗性改善薬として知られるチアゾリジン誘導体薬(TZD)は、脂肪細胞の分化を促したり、脂肪滴周囲に局在する蛋白質の遺伝子発現を高めることを通じて、肥満余力を増やしていると考えられる（**図5**）。

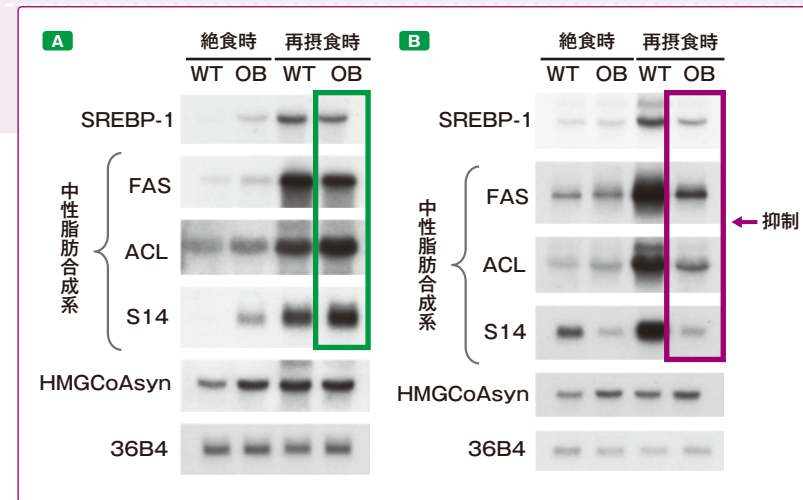


図1 *ob/ob* マウスの脂肪組織の特徴(文献1)
A：肝臓／B：脂肪組織

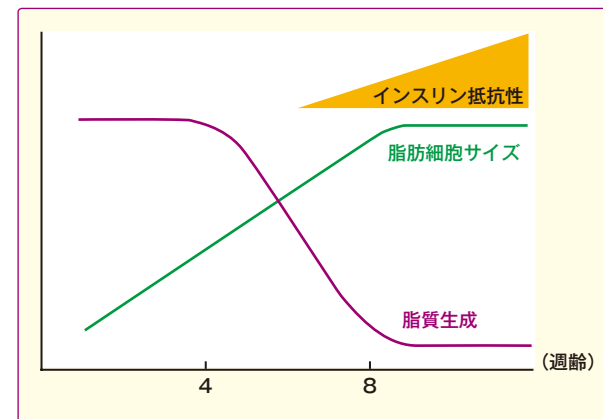


図2 *ob/ob* マウスのインスリン抵抗性と肥満の関係(模式図)

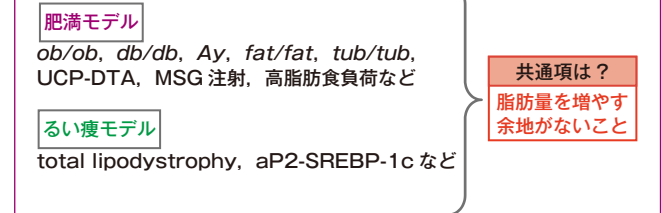


図3 インスリン抵抗性モデルの比較

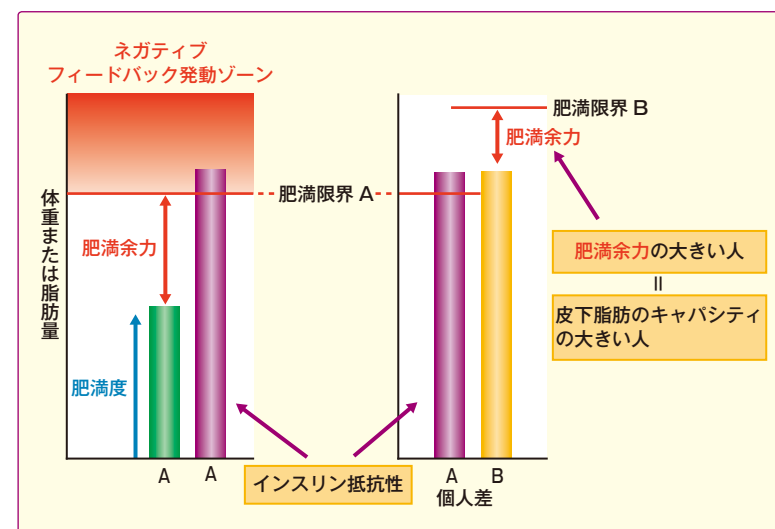


図4 肥満限界・肥満余力
同じ肥満度でも、インスリン抵抗性になるかどうかは肥満余力の有無による。

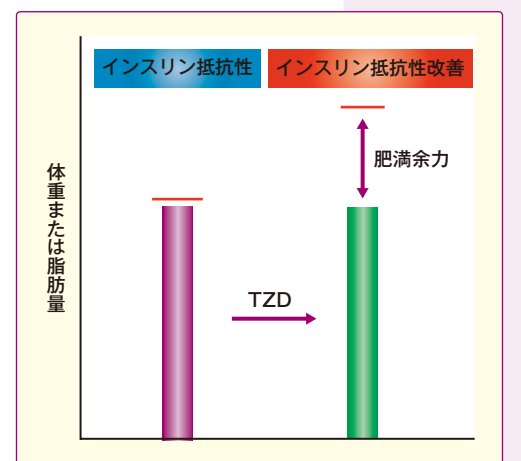


図5 チアゾリジン誘導体薬(TZD)による肥満余力の増加