

肥満とインスリン抵抗性

長軸的視座の重要性

勝川史憲，木下訓光，大西祥平，山崎元

肥満者では血中インスリンが(空腹時および食後ともに)高値を示す。しかし，高インスリン血症にもかかわらず低血糖を生じないことから，肥満者では，インスリン感受性の低下すなわち「インスリン抵抗性」があると考えられている。

今日，冠疾患リスクが集簇する Metabolic syndrome が注目され，その基盤にインスリン抵抗性の存在が指摘されている。同時に，インスリン抵抗性の機序についても多くの知見が明らかにされ，Metabolic syndrome の克服にはインスリン抵抗性の改善が重要と考えられるに至っている。本稿では，肥満におけるインスリン抵抗性について，その機序を概説すると同時に，インスリン抵抗性の意義，すなわちインスリン抵抗性が因果論的に肥満にどのように関わるかを考察する。その過程で，「インスリン抵抗性」という概念自体の限界と，Metabolic syndrome の克服を目指すときの目標となるものを明らかにしたい。

1. 骨格筋におけるインスリン抵抗性

インスリン刺激による糖取り込みの75%以上は骨格筋によるものである。したがって，筋肉のインスリン感受性の低下は，個体の糖処理に影響する重要な因子である¹⁾。肥満とは体脂肪を過剰に蓄積した状態と定義され，本来，骨格筋の異常の有無は問わない。しかし，肥満者の骨格筋におけるインスリン抵抗性の機序についてさまざまな報告がなされている。

もっとも，その報告の中には肥満型糖尿病患者を対象としたものも多く，肥満それ自体による異常か，糖尿病にともなう異常か判然としない部分

もある。肥満者では高インスリン血症を呈するが，耐糖能は当初正常である。正常耐糖能から境界型，糖尿病への移行はインスリン分泌の低下をともなって連続的に起こり，中高年の肥満者では実際に少なからず糖尿病を合併している。しかし一方で，血糖が顕著に上昇し糖尿病を発症した時点では，肝臓のインスリン抵抗性(肝からの糖放出の増加)など新たな病態も生じている。また，血糖上昇が不可逆的な変化をもたらす可能性(glucose toxicity)もある。したがって，肥満者におけるインスリン抵抗性と，肥満型糖尿病患者に認められるそれとは区別して理解する必要がある。そこでまず，骨格筋レベルでのインスリン抵抗性の機序について，耐糖能正常の肥満者の所見に限定して概説する。

a. インスリン受容体

インスリン受容体は， $\alpha\beta$ ，各々2つのサブユニットからなる4量子体である。細胞膜表面に存在するサブユニットにインスリンが結合すると，サブユニットの tyrosine kinase が活性化される。この kinase は自己の tyrosine 残基をリン酸化する(自己リン酸化)だけでなく，細胞内の他の tyrosine を有する基質もリン酸化する。この反応が，インスリン・シグナルの細胞内伝達の最初のステップである。(図1)

肥満者では受容体の親和性は正常で，受容体数の減少による感受性の低下を認めるのが一般的である¹⁾。したがって，高インスリン血症のもとでの糖取り込みの最大反応は正常に保たれており，これは高インスリン血症による down regulation による変化と考えられている。しかし，高度肥満者

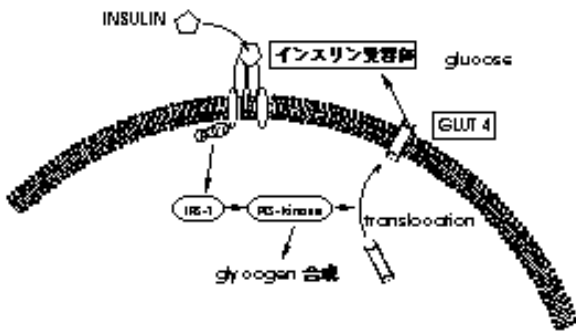


図 1 . 骨格筋のインスリン・シグナルの伝達経路

の中には、受容体数減少だけでなく受容体以下の異常による反応性の低下をとまなう症例もある²⁾。

血糖正常の肥満者の受容体 tyrosine kinase 活性は、脂肪細胞、肝細胞では正常とされているが、骨格筋由来の受容体では見解が一致しない。すなわち、60 ~ 70 歳の高齢肥満者で活性低下を認める報告³⁾の一方で、平均年齢 34 歳の高度肥満者でインスリン刺激による受容体の自己リン酸化は正常であるとする報告⁴⁾もある。(なお、糖尿病患者では一般的に tyrosine kinase 活性の低下が観察されるが、これは高血糖による二次的な変化であるとされている¹⁾。)

運動はトレーニング効果として骨格筋のインスリン感受性を改善するとされているが、インスリン受容体の kinase 活性には(少なくとも運動の急性効果としては)影響しないことが動物実験で示されている⁵⁾。

b . IRS-1 , PI3-kinase

インスリンの細胞内信号伝達系についてみると、肥満者の脂肪細胞の insulin receptor substrate-1 (IRS-1) のリン酸化は正常とされている⁶⁾。しかし、インスリン刺激による骨格筋細胞の IRS-1 リン酸化と phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) 活性化は低下しているという⁷⁾。もっとも、この成績は(おそらくは)軽度耐糖能異常者を一部含む高度肥満者での検討で、受容体の tyrosine kinase 活性低下も認められることから、血糖正常の肥満者の所見とは異なる可能性もある。

c . GLUT4

インスリンによる糖取り込みの(少なくとも一部^{8,9)})は、細胞内の low-density microsome 分画に存在する糖輸送担体が細胞膜表面へ translocate することによって生じる。インスリン感受性の glucose transporter である GLUT4 は、肥満者の脂肪細胞で遺伝子発現の低下が認められる。しかし、骨格筋の GLUT4 遺伝子の発現およびタンパク量は一般的に低下を認めないとされている^{10,11)}(高度肥満者で GLUT4 遺伝子およびタンパク量の低下を認めたとする報告¹⁰⁾もあるが、この報告では減量によって耐糖能が改善しても GLUT4 の異常は改善せず、肥満とは直接関連しない genetic な異常と考えられる。)

一方、GLUT4 の量的変化がなくても糖取り込みは変化することから、GLUT4 自体の活性や細胞膜への translocation の異常が目目されている。肥満者の脂肪細胞¹²⁾および骨格筋¹³⁾では GLUT4 の translocation の障害が認められると報告されている。

運動は、トレーニング効果として、インスリン受容体を介するシグナルとは別経路で GLUT4 を細胞膜へと translocate させる。これが、運動が骨格筋のインスリン抵抗性を改善するひとつの機序であるとされている。しかし、細胞膜表面の GLUT4 はトレーニング終了後すくなくとも 5 日間は増加したままであるのに対し¹⁴⁾、インスリン感受性は 24 ~ 60 時間で低下すること¹⁵⁻¹⁷⁾から、運動のインスリン感受性改善には他の因子が大きく関与していると考えられる。運動によるインスリン感受性改善は、トレーニング効果よりも「急性効果の積み重ね」が重要かもしれない。

d . 筋線維 , 毛細血管密度

骨格筋は組織レベルでは、赤筋と白筋に分類される。赤筋 (type I fiber) は遅筋とも呼ばれ、ミオグロビンに富み強い糖酸化能力を有し、インスリン感受性は高い。安静時の糖の取り込みも盛んである。これに対し、白筋は type IIa と IIb の 2 種類にさらに分類され、速筋とも呼ばれ、高いグリコーゲン分解能力を有するが、インスリン感受性

は低く、筋収縮の刺激によってインスリンとある程度無関係に糖を取り込むとされている。

筋線維の毛細血管密度は、インスリンの作用や栄養素の吸収に影響し、インスリン抵抗性やブドウ糖取り込みを決定する重要な因子となる。type IIb fiber では一本の毛細血管によって栄養される面積が type I fiber に比し 20 ~ 30% 大きく拡散距離が延長することも、インスリン感受性低下の原因となる。

骨格筋の組織レベルでは、筋線維の組成、毛細血管密度などのインスリン感受性規定因子と肥満との関連が指摘されている^{1,18)}。すなわち、Wade らは、インスリン感受性の高い type I fiber の比率と体脂肪率との負の相関を報告している¹⁹⁾。また、ウエスト/ヒップ比の高い女性ではこの比が低い女性に比べて type I fiber の比率が少なく、type IIb fiber の比率が高いこと、トレーニングにより type IIb fiber が減少し、よりインスリン感受性の高い type IIa fiber が増加することも報告されている²⁰⁾。さらに、体脂肪分布と毛細血管密度との関連も認められるという¹⁸⁾。

ラットでは、筋線維のちがいによる GLUT4 の活性には差がないが、インスリン受容体数や GLUT4 量が異なることが指摘されている^{7,21)}。前述のようにヒトの肥満者では一般に GLUT4 のタンパク量は低下していないので、肥満者の筋線維組成とインスリン感受性の関連の一部は受容体数の差で説明できるのかもしれない。

なお Wade ら¹⁹⁾は、筋線維の組成と、呼吸商から推定した基質(糖質、脂質)の酸化の比率との関連についても言及し、筋線維組成と肥満の成因果も関連付けている。この部分の Wade らの考察は(多くの総説^{18,22)}で引用される有名なものだが)誤りである。この点については後に詳述する。

2. 体脂肪蓄積と「インスリン抵抗性」

上述のように、インスリン抵抗性に関わる骨格筋レベルの異常の少なくとも一部はすべての肥満者に共通したものではない。また、運動トレーニングによる骨格筋レベルのインスリン感受性改善

の機序が報告されているが、それらの機序は、身体活動レベルの低い集団においてもなお観察される肥満度とインスリン抵抗性の関連を説明し得ない。同様に、運動をまったく加えないでも、適切な食事療法のみによって肥満者が減量すればインスリン抵抗性は改善される。これらの事実は、体脂肪量が肥満者のインスリン抵抗性を規定する重要な因子であることを示している。そもそも、肥満とは体脂肪が過剰に蓄積した病態であることから、体脂肪蓄積と骨格筋レベルの異常との間になんらかの関連が示されなければ、骨格筋の異常の肥満者での普遍的意義は乏しい。体脂肪蓄積に由来してインスリン抵抗性がどのように生じるかをまず考えるべきかもしれない。

a. Randle cycle (glucose-fatty acid cycle) と glycogen synthetase 活性

断面的検討で、体脂肪率や体脂肪量は24時間または安静時の脂肪酸化と一般的に正相関を認め、糖質の酸化比率とは弱い負の相関を認める(23,24)。すなわち、肥満者では正常体重者と比べて脂肪の酸化が増加し、糖質の酸化が減少している。

肥満者で脂肪酸化が増加する機序の詳細は未だ不明であるが、脂肪組織から放出される遊離脂肪酸(FFA)の増加が関係していると考えられている。脂肪細胞の lipolysis はインスリンによって抑制されるが、肥満者では、体脂肪量の増加により(高インスリン血症にも関わらず)脂肪組織から放出される FFA の総量は増加する^{1,25)}。骨格筋は血中 FFA を単に濃度依存性に取り込むわけではないが、実際にはこの FFA の availability の増加によって脂肪酸化が増加すると考えられている^{24,26)}。

この脂肪酸化の増加によって、糖の酸化と取り込みが抑制されるとする仮説が Randle cycle (glucose-fatty acid cycle) である。その機序は、1) 骨格筋での FFA の酸化によって筋肉内で増加した Acetyl CoA が、pyruvate dehydrogenase (PDHC) の活性を抑制し、糖の酸化が抑制される。2) FFA の酸化によって NADH / NAD 比が上昇し TCA 回路が阻害されると、クエン酸が蓄積し、phosphof-

ructokinase が抑制され glucose-6-phosphate (G6P) が蓄積する . そして , G6P の上昇は , hexokinase を抑制し糖の取り込みを阻害する , というものである ^{1,27)} . (図 2)

ところで , 肥満者では , 糖の酸化だけでなく , グリーコーゲン合成に関するインスリン抵抗性が顕著に認められる ¹⁾ . しかし , glycogen synthetase (GS) の遺伝子やタンパク量は一般的に正常で , これは GS 活性の低下によるものである .

Felber ら ^{27,28)} によれば , この GS 活性の低下は , グリーコーゲン蓄積を介する GS 活性への逆行性 (retrograde) の抑制によって生じていると言う . 一般的に , 基質の蓄積はこれを代謝する酵素の活性を亢進させ , 酵素の産物の蓄積は逆にその酵素の活性を抑制する . 肥満者では , 脂肪組織の mass effect によって増加した FFA 酸化が , Randle cycle によって G6P を蓄積させる . G6P は , glycogen phosphorylase を逆行性 (retrograde) に抑制し , グリーコーゲン動員の減少からグリーコーゲンの蓄積を促す . そして , グリーコーゲンは , それ自体を生み出す酵素である GS 活性を抑制するというわけである .

耐糖能正常の肥満者では , このグリーコーゲン合成に対する抵抗性は , 食後の (軽度の) 血糖上昇の遷延と高インスリン血症によって代償されている ^{27,28)} . 高インスリン血症と血糖上昇が同じ G6P を介して順行性 (anterograde) に GS を活性化するため ²⁹⁾ である . こうして , インスリンや高血糖による順行性 (anterograde) の GS 活性亢進と , 脂肪組織由来の FFA によるグリーコーゲン蓄積を介した逆行性 (retrograde) の GS 活性の抑制が , あるレベルでバランスされる ²⁷⁾ .

このバランスには , インスリンの脂肪組織の lipolysis 抑制による FFA の低下も考慮する必要がある . FFA による Randle cycle を介した糖取り込みの低下は , 高インスリン血症をまねき , 逆に , 高インスリン血症は血中 FFA を低下させ , Randle cycle を減弱させる . こうして , FFA , グルコース , インスリンの間である平衡状態が成立する ³⁰⁾ .

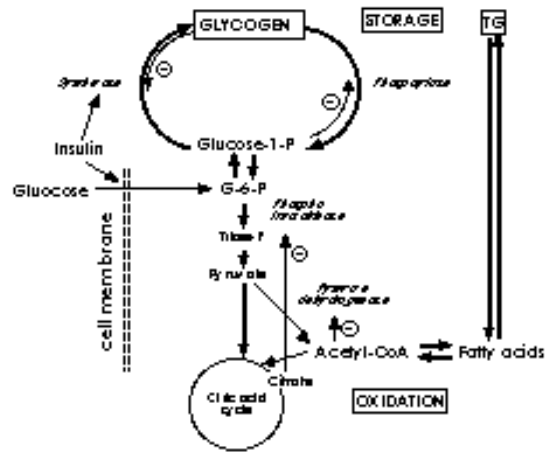


図 2 .Randle cycle と GS 活性に対する retrograde の抑制 ²⁷⁾

b . TNF-

近年 , 脂肪組織から主に分泌されるサイトカインである tumor necrosis factor- (TNF-) の , インスリン抵抗性や脂質代謝異常への関与が注目されている . TNF- は , インスリン刺激によるインスリン受容体や IRS-1 のリン酸化を阻害し , インスリン抵抗性を生じさせる ³¹⁾ . ただし , 血中濃度は肥満者でも低く , 全身の脂肪組織から分泌された TNF- が endocrine の機序によって骨格筋に作用しているとは考えにくい . むしろ , CT スキャンでみた筋肉内の脂肪量と空腹時インスリンの相関が指摘されている ³¹⁾ ことから , 筋肉内に存在する脂肪組織由来の TNF- が paracrine の機序によって作用する可能性がある ³¹⁾ . 筋肉内の脂肪量は内臓脂肪蓄積を示す症例で多く ³²⁾ , 内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性をもたらす一つの機序とも推察される .

なお , TNF- を抗体で中和すると (おそらくは脂肪細胞の lipolysis が抑制され) 血中の FFA が低下する . したがって , TNF- の作用の一部は , FFA の上昇を介して Randle cycle によって生じている可能性もある ³¹⁾ .

c . PPAR

近年開発されたインスリン抵抗性を改善する薬物である thiazolidinedione は , おもに脂肪細胞に存

在する核内受容体の peroxizome proliferator-activated receptor (PPAR) に結合する。このため、PPAR のインスリン抵抗性に対する作用が注目されている。thiazolidinedione は PPAR の作用を介して前脂肪細胞を分化させ、TNF α 、FFA、および(後述の) leptin の分泌の少ない未成熟の小さな脂肪細胞を増加させることにより、インスリン抵抗性を改善すると推測されている³³⁾。しかしその詳細はなお不明である。

細胞肥大型の脂肪蓄積を示す内臓脂肪は、カテコラミン刺激に対し容易に lipolysis を起こし FFA を放出しやすい。一方、leptin の血中濃度は、細胞増殖型の脂肪蓄積を示す皮下脂肪の量と相関が高く、mRNA の発現も皮下脂肪組織で高い³³⁾。また前述のように、インスリン抵抗性に関与する TNF- α は骨格筋周囲の脂肪組織に由来すると考えられる。したがって、PPAR の作用の脂肪組織の部位別の特異性も今後明らかにされる必要があるだろう。

3. インスリン抵抗性は肥満の原因か結果か?

肥満者で認められるインスリン抵抗性が、肥満の原因なのか結果なのかは、議論の分かれるところかもしれない。骨格筋のインスリン抵抗性に注目する立場では、インスリン抵抗性が肥満の原因であると論じられることも多いからである。ここでは、インスリン抵抗性が肥満の結果であるとする立場から、インスリン抵抗性が肥満の成因となるという考え方の問題点を指摘する。

a. Thrifty genotype 仮説

インスリン抵抗性が肥満の結果であると論じられる一つのコンテキストは、Thrifty genotype 仮説である。骨格筋のインスリン抵抗性は代償性に高インスリン血症をまねき、脂肪の沈着を促す方向に作用する。インスリン抵抗性の遺伝子は、人類の長い歴史の中で狩猟採集生活で食料が大量にとれた際に、筋肉への糖質の取り込みを低下させ、血糖上昇によって生じた高インスリン血症が体脂肪を蓄積させる。こうして、食料不足の時期をし

のぎ生存に有利に働いたとしている訳である³⁵⁾。

狩猟採集の生活では、野性の動植物を食料とするため脂肪の摂取は非常に少なかったとされており³⁵⁾、体脂肪蓄積は、糖質やタンパク質から脂肪への変換 (de novo lipogenesis) が関与していたと考えられる。ところが、近年の macronutrient balance に関する研究によれば、自由摂食下では糖質やタンパク質は摂取量と消費(酸化)量は厳密にバランスされていて、脂肪への変換は無視できるほど小さいことが明らかにされている^{25,36)}。脂肪への変換は体内の glycogen 貯蔵が飽和してはじめて生じる³⁷⁾ことから、glycogen 貯蔵能の低下があれば脂肪への変換に有利にはたらくと考えられる。その意味で、骨格筋の GS 活性低下などのインスリン抵抗性は体脂肪を蓄積する方向に作用すると言える。

しかし、インスリン抵抗性と高インスリン血症があったとしても、自由摂食下で低脂肪食を摂る状況では体脂肪の蓄積は生じにくく、食料が取れたときに食欲を無視して大量に摂食する食行動³⁵⁾がまず重要であったと言える。またそもそも、狩猟採集生活ではつねに食料は不足気味であった、肥満を生じるまでの脂肪蓄積は生じなかったというのが事実である。北米のピマ・インディアン、オーストラリア原住民のアボリジニ、太平洋に点在する小島の住民などで、ライフスタイルの西洋化とともに肥満や糖尿病が急増したこと、同時にこれらの民族が著明なインスリン抵抗性を示すことが報告されている。しかし、これらの民族でも狩猟採集や農耕などの伝統的生活を営む者では肥満は少なく、実際問題として骨格筋のインスリン抵抗性が肥満をもたらしたことはなかったと言ってもよい。

ピマ・インディアン³⁸⁾やその他の民族^{39,40)}を対象とした後述の prospective study では、いずれも高インスリン血症やインスリン抵抗性は肥満の発症にむしろ防御的であることが示されている。ピマ・インディアンでは、baseline ですでにインスリン抵抗性を認めるが、後述のように、インスリン抵抗性の程度が相対的に弱い症例の方が肥満しやすく、肥満の増強によってインスリン抵抗性は

急激に増悪する。この時点で観察されるインスリン抵抗性は肥満の結果生じたものである。

b. 筋線維組成と基質酸化

前述のように、Wade ら¹⁹⁾ は筋線維組成と呼吸商からみた基質酸化比率の関連に注目し、筋線維組成が一義的にインスリン抵抗性と肥満の原因になると考察している。つまり、インスリン感受性の低い筋線維の比率が高いことが肥満の原因になると考えている訳である。その問題点をここで検討する。

Wade らは、筋生検によってもとめた筋線維の組成と体脂肪率との関係をまず検討し、インスリン感受性の高い type I fiber の比率と体脂肪率が負の相関を示すことをまず明らかにしている。ついで、呼気ガス分析から求めた呼吸商と体脂肪率、筋線維組成の関連を検討している。そして、呼吸商が体脂肪率と正相関、type I fiber の比率と負の相関を認めるとし、肥満者では脂肪の利用が低下し、インスリン感受性の低い筋線維の比率が多いことが脂肪利用の低下から肥満発症の原因となっているとしているのである。Wade らが誤っているのは、この後半の部分である。インスリン感受性が低く糖質の取り込みが低下しているのであれば、むしろ糖質の利用の方が低下してよいはずであり、実際に、肥満者ではむしろ脂肪の酸化量が増加し、糖質の酸化の比率が低下している^{24,26)}。

Wade らの手技的な誤りは呼吸商の測定条件にある。呼吸商は二酸化炭素排泄量と酸素摂取量の比を表わし、エネルギーを糖質に 100% 依存する場合には 1.0、脂肪に 100% 依存する場合には 0.7 を呈する。この 2 つの値の間で変動する呼吸商 (non-protein RQ) は糖質と脂肪の酸化の比率を表わす。一方、運動中にも呼吸商が測定されるが、運動強度を増していくと嫌氣的解糖が始まり、乳酸産生により呼気ガス中の二酸化炭素排泄量が増加し、しだいに呼吸商は 1.0 を越えていく。したがって、運動中の呼吸商は相対的な運動強度を示す指標となる。

Wade らが用いた呼吸商は、自転車エルゴメー

タによる一定負荷 (100Watt) の運動中のもので、その値は 0.82 ~ 1.08 の範囲に分布している。一定の運動強度で各症例が示した呼吸商は、症例間のフィットネスを比較する指標であり、同じ運動負荷では一部の症例 (体脂肪率の高い者) で無酸素性作業閾値を越えてしまう、つまり「体脂肪率の高い者は一般的にフィットネスが低い」ということを意味するにすぎない。肥満の成因としての基質の酸化の比率を議論するには、そもそも、1 日の時間の中のごく一部を占めるにすぎない運動中の呼吸商を用いるべきではなく、安静時あるいは 24 時間の呼吸商で議論するべきである。

Geerling ら⁴¹⁾ は、体脂肪率のより高い症例 (体脂肪率 12 ~ 37%、Wade らの症例は 4 ~ 23% で 1 例のみ 27%) で、Wade らと同じプロトコールで追試を行ない、体脂肪率と運動中の呼吸商は全く相関しなかったとし、体脂肪率の非常に少ない対象を中心とした Wade らの成績が、フィットネス・レベルに強く影響されたものであると考察している。Geerling らは、症例間でのフィットネス・レベルの差を考慮し、運動の相対的強度を揃えたプロトコール (45% VO₂max) でも検討しているが、運動中の呼吸商は体脂肪率によらずほぼ一定であった。きわめて妥当な成績と言えよう。

Wade らの成績は、その手技的な誤りもさることながら、肥満に関連する断面的および長軸的検討での所見。肥満者に認められる特徴と、肥満の成因つまり prospective にみて体重増加をきたしやすい特徴を混同したところにより本質的な問題がある。断面的所見と長軸的所見は同一のもではなく、むしろ次に述べるように、それらはまったく逆の所見を呈することも多い。

c. 肥満のインスリン抵抗性：断面的検討 vs. 長軸的検討

断面的検討において、肥満者は正常体重者と比べて、高インスリン血症を呈し、「インスリン抵抗性」があるとされている。また、基礎代謝や総エネルギー消費、およびこれに占める脂肪消費 (脂肪酸化) が高値を示す^{36,42)}。

しかし、長軸的検討で prospective にみて肥満を

きたしやすい症例では、1) 安静時または24時間の総エネルギー消費⁴³⁾、2) これに占める脂肪の消費量が少なく⁴⁴⁻⁴⁶⁾、3) 血中インスリンが低値でインスリン・クランプ法でみたインスリン抵抗性の程度が弱い³⁸⁻⁴⁰⁾。(表1)

表1. 肥満に関連する代謝因子^{42, 49)}

	断面的検討 (肥満に伴う)	長軸的検討 (体重増加を予測する)
エネルギー - 消費量	normal or high	high
24時間の呼吸商 (i.e. 脂肪消費)	low high	high low
インスリン抵抗性	high	low
血中インスリン	high	low
レプチン	high	low

こうした素因を持つ者が肥満し体脂肪を蓄積する過程で、これらの代謝因子は逆転し、エネルギーおよび脂肪消費は急激に増加し、インスリン抵抗性は急激に増悪する。こうして、肥満者では断面的検討で脂肪の酸化が高値を示し、インスリン抵抗性を呈するのである。(図3)

肥満を発症する過程で、これらの代謝因子は、肥満度の異なる症例を対象とした断面的検討から予測されるよりもはるかに急激な変化を示す。このことは、肥満者で観察されるインスリン抵抗性が、体脂肪の蓄積の結果として出現したものであることを示している。また、肥満の結果として単に肥満に付随するだけでなく、体脂肪蓄積にともなう脂肪酸化によって体脂肪のさらなる増加を抑制する防御機構として作用していることを意味している^{36,42)}。体脂肪蓄積にともなう脂肪酸化の増加によってRandle cycleやFelberらの指摘するGS活性のretrogradeな抑制が生じ、これら一連の変化がインスリン抵抗性として観察されているからである。

Metabolic syndromeにおけるさまざまな代謝異常とインスリン抵抗性との関連が注目されているが、インスリン抵抗性が体脂肪蓄積の結果として生じ、体脂肪の増加に対する防御機構であるとすれば、代謝異常の改善には、インスリン抵抗性の改善に加えて、体脂肪蓄積をきたす要因(高脂肪

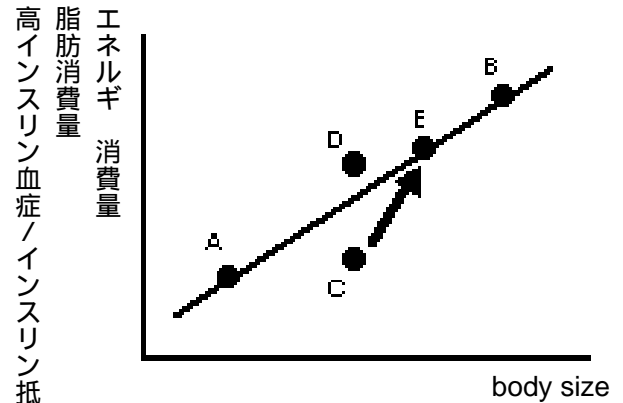


図3. 肥満者のエネルギー - 消費、インスリン抵抗性と体組成^{36,42)}

症例Bは症例Aに比べてエネルギー - 消費の絶対量が多い。しかしAとBは断面的検討から得られた回帰直線の上であり、body sizeに見合った正常なエネルギー - 消費をしていると言える。一方、同じbody sizeでも症例Cと症例Dでは、エネルギー - 消費が異なり、Cは体重増加のリスクが高い。Cはbody sizeの増加にともなう急激にエネルギー - 消費が増加し(C → Eへと移行)、エネルギー - 消費は「正常化」する。縦軸を脂肪消費量、高インスリン血症、インスリン抵抗性にとっても同様の変化を示す。

食の摂取と身体活動量の減少によって生じる正の脂肪バランス)への取り組みが必要となる。インスリン抵抗性を改善することが最終の目標ではない。

(なお、Wadeら¹⁹⁾の報告した体脂肪率と筋線維組成との関連は、肥満度とインスリン抵抗性の断面的な関連とは一致するものの、肥満の発症にともなうインスリン抵抗性の増悪というダイナミックな変化をも説明し得るものか否かは明らかでない。筋線維組成が肥満の発症に伴って変化するものでなければ、肥満者でのインスリン抵抗性に対する筋線維組成の関与は実際は小さいと考えるべきであろう。

また、体脂肪蓄積に由来するインスリン抵抗性のメカニズムとしてTNF- α が注目されているが、前述のようにこのTNF- α は筋肉内に存在する脂肪組織に由来するとされている。TNF- α についても、肥満の発症にともなうインスリン抵抗性のダイナミックな変化を考えると、筋肉内脂肪の増加と全身の体脂肪蓄積との関連が明らかにされる必要がある。))

4. システムは破綻しているのか? : 「インスリン抵抗性」という概念の限界

断面的検討と長軸的検討の比較は、肥満にとってインスリン抵抗性が原因であるか結果であるかを明らかにするだけではない。実は「インスリン抵抗性」という概念自体が、断面的観察にその出発点をおいていることにその限界がある。その限界は長軸的所見を検討することにより明らかとなる。

肥満者を正常体重者と比較した場合、肥満者では高インスリン血症とインスリン抵抗性が観察される。それはインスリン抵抗性という negative な意味合いを持つ用語が示すように、「異常」所見として目にうつる。構造的に決定された単体に異常が認められるとき、我々は異常がその構造のどこにあるのだと当然のように考える。全体を部分へと解体し、その「異常」を理解しようとするのである。これは、異常を認めずノーマルに作用している単体を我々が描写するとき、全体のシステムに注目するのは対照的だ(47)。

インスリン抵抗性という概念は「一定量のインスリンに対するインスリン作用の不足」として定義される。したがって、骨格筋細胞などインスリン標的臓器の内部の量的、機能的異常を議論する限りにおいて、インスリン抵抗性という「概念」とそれらの異常という「実体」はよく対応する。「インスリン抵抗性測定」の gold standard がインスリン・クランプ法である」とされるのも、インスリン抵抗性の概念とクランプ法の測定系が対応することから、当然のことといえる。しかし、むしろこれは論理的に矛盾した言説であって、クランプ法の測定系で観察されるものが「インスリン抵抗性」であるというべきかもしれない。インスリン抵抗性もクランプ法も、一定濃度のインスリンを前提として出発している。生体で代償的に生じる高インスリン血症が、インスリン抵抗性そのものを変化させることは想定していない。いわば、インスリン抵抗性やクランプ法が想定するシステムにとって、インスリンは外部のものでしかない。

肥満者では、脂肪組織の増加により、血中の

FFAは増加する。FFA酸化の増加から Randle cycle や retrograde の GS 活性抑制を介して高インスリン血症を呈する過程においては、すでに述べたことから明かなように、骨格筋や脂肪細胞のインスリン感受性の低下は必ずしも措定しなくて良い。たとえインスリン抵抗性が存在しなくても、肥満者では体脂肪の蓄積によって高インスリン血症が生じる。そこにあるのは脂肪組織の mass effect だけであると Flatt は言う(25)。もちろん、この状態で insulin clamp を行なえば、糖取り込みの低下が認められ、「インスリン抵抗性」が観察される。しかし、体脂肪蓄積から高インスリン血症にいたる一連の過程は、FFA、グルコース、グリコーゲン、インスリンのバランスによって決定され、インスリン濃度の変動が切り離すことのできないシステムの一部をなす。一定のインスリン濃度を想定する「インスリン抵抗性」という概念の器は、体脂肪蓄積に由来する一連の事態をうまくすくい取ることができない。それは、動いている物体の一瞬の姿をスナップ写真で写しとったようなものだ。

長軸的に見れば、体脂肪量と高インスリン血症の程度は互いに変動しながら、あるバランスを保っている。インスリン感受性が欠落しているのではなく、感受性が変動しながらシステムを維持しているのだとも言えるだろう。(システムは破綻していない。)「インスリン抵抗性」の存在が、結果としてその個体に破滅的な結末をもたらすとしても、そのことはインスリン抵抗性自体の正常性とは別の次元の問題だ。インスリン抵抗性それ自体は、生体を維持するための正常なシステムであると言えるだろう。

(肥満 ob 遺伝子タンパクの leptin についても、インスリン抵抗性と同様のことが言えるかもしれない。leptin は、マウスにおいて摂食量の低下と熱産生、運動量の増加を促し、体脂肪量の調節に関与することが知られている。ヒトの肥満者では、肥満にも関わらず leptin は一般に高値を示す。この事態のひとつの説明として、肥満者では leptin に対する感受性の低下 (leptin 抵抗性) があるとされている。しかし、体脂肪を増加させる他の因子の影響を抑えるために、肥満者では leptin が代

償的に増加しているとする考え方もある⁴⁸⁾。prospective にみて肥満をきたす者では, leptin の相対的な低値を示すことが報告されており⁴⁹⁾, 肥満者で見られる高 leptin 血症は, 体脂肪の増加を抑える代償機序として, 体脂肪蓄積にともなう安静時脂肪消費の増加やインスリン抵抗性と連動している可能性もある(表1)。

5. Metabolic syndrome 克服のために

Syndrome X の病態が Reaven によって提唱されて10年が経過する。当初は骨格筋のインスリン抵抗性の機序が主に検討されていたが, 近年, 脂肪組織に由来するインスリン抵抗性のメカニズムも注目されるようになってきた。同時に, インスリン抵抗性という概念自体の「ほころび」もしだいに明らかになっている。

「インスリン抵抗性」それ自体が, 安静時の体脂肪消費を増加させ体脂肪の増加を防ぐ生体維持の正常なメカニズムであると考えられれば, インスリン抵抗性を「改善」するという発想はそもそも起こり得ない。むしろ, このようなメカニズムが作動せざるを得ないところに問題がある。高脂肪食や身体活動量減少などの体脂肪蓄積をきたす要因の改善が重要となるゆえんである。

また, 体脂肪量の減少とは別に, 運動で糖質を消費し筋肉内グリコーゲン量が低下すれば, GS 活性の抑制は解除され, やはりインスリン抵抗性は改善する^{50,51)}。この場合, 運動後に摂取した糖質はグリコーゲンの再合成に動員される。運動後の脂肪消費は増加し, インスリン抵抗性が改善しても体脂肪の蓄積は起こらない。運動療法によって体重減少と無関係にインスリン感受性^{20,52)}や脂質プロファイルの改善⁵³⁾, 血圧低下⁵³⁾をみとめたとする報告があり, 骨格筋のトレーニング効果によると考えられてきたが, これらは運動による糖質消費の効果によるものかもしれない。運動のトレーニング効果から, 運動のエネルギー消費効果(急性効果の積み重ね)の重要性がますます認識されつつある。

文献

- 1) Seely BL and Olefsky JM : Potential cellular and genetic mechanisms for insulin resistance in the common disorders of diabetes and obesity. In *Insulin resistance* (ed. by Moller DE) pp.187-252, John Wiley, Chichester, 1993.
- 2) Kolterman OG et al. : Mechanisms of insulin resistance in human obesity. *J Clin Invest* 1980; 65: 1272-1284.
- 3) Arner P et al. : Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 437-440.
- 4) Caro JF et al. : Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 1330-1337.
- 5) Treadway JL et al. : Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989; 256: E138-E144.
- 6) Thies RS et al. : Insulin-receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250-258.
- 7) Goodyear LJ et al. : Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995; 95:2195-2204.
- 8) Katz EB et al. : Cardiac and adipose tissue abnormalities but not in diabetes in mice deficient in GLUT 4. *Nature* 1996; 377: 151-155.
- 9) Ren JM : Evidence from transgenic mice that glucose transporter is rate-limiting for glycogen deposition and glycolysis in skeletal muscle. *J Biochem* 1993; 268: 16113-16115.
- 10) Shepherd PR et al. : Cellular defects in glucose transport: lessons from animal models and implications for human insulin resistance. In *Insulin resistance* (ed. by Moller DE) pp.187-252, John Wiley, Chichester,

1993.

11) Cooney GJ and Storlien LH : Insulin action, thermogenesis and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 481-507.

12) Garvey WT et al. : Pretranslational suppression of a glucose transporter protein causes insulin resistance in adipocytes from patients with non-insulin dependent diabetes and obesity. *J Clin Invest* 1991; 87: 1072-1081.

13) Kelley DE et al. : The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest* 1996; 97: 2705-2713.

14) Goodyear LJ et al. : Glucose transporter number, function, and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. *diabetes* 1992; 41: 1091-99.

15) Ivy JL et al. : Exercise training and glucose uptake by skeletal muscle in rats. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1393-1396.

16) Horton ES : Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988; 11: 201-211.

17) Goodyear LJ et al. : Effect of exercise training on glucose homeostasis in normal and insulin-deficient diabetic rats. *J Appl Physiol* 1988; 65: 844-851.

18) Krotkiewski M : Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med* 1994; 23: 1393-1399.

19) Wade AJ et al. : Muscle fiber type and aetiology of obesity. *Lancet* 1990 ; 335: 805-808.

20) Krotkiewski M et al. : Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue : effects of physical training. *Int J Obesity* 1986; 1: 331-41.

21) Goodyear LJ et al. : Glucose transporter number, activity and isoform content in plasma membranes of red and white skeletal muscle. *Am J Physiol* 1991; 261: E556-E561.

22) Bassett DR : Skeletal muscle characteristics : relationship to cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 957-966.

23) Schutz Y et al. : Role of fat oxidation in the long-

term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 670-674.

24) Astrup A et al. : Carbohydrate and obesity. *Int J Obesity* 1995; 19(suppl.5):27-S37.

25) Flatt JP : Substrate utilization and obesity. *Diabetes Rev* 1996; 4: 433-449.

26) Schutz Y et al. : Role of fat oxidation in the long-term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 670-674.

27) Golay A et al. : Obesity and NIDDM: the retrograde regulation concept. *Diabetes Rev* 1997; 5: 69-82.

28) Felber JP et al. : Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1221-1229.

29) Lawrence JC et al. : New insights into the role and mechanism of glycogen synthetase activation by insulin. *Diabetes* 1997; 46: 541-547.

30) Flatt JP : Role of increased adipose mass in the apparent insulin sensitivity of obesity. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 1189-1192.

31) Hotamisligil GS et al. : Tumor necrosis factor : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278.

32) Dugas S et al. : Skeletal muscle fat content assessed by CT: associations with the insulin resistance syndrome in women. *In J Obesity* 1997; 21(suppl.2): S35.

33) 奥野明ほか : チアゾリジン誘導体とインスリン抵抗性の解除 . *最新医学* 1997; 52: 1153-1160.

34) Montague T et al. : Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression : implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342-347.

35) O'Dea K : Obesity and diabetes in "the land of milk and honey". *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 373-388.

36) Ravussin E and Swinburn BA : Energy expenditure and obesity. *Diabetes Rev* 1996; 4: 403-422.

- 37) Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 240-247.
- 38) Swinburn BA et al.: Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 1991; 88: 168-173.
- 39) Valdez R et al. : Predictors of weight change in a bi-ethnic population : the San Antonio Heart Study. *Int J Obesity* 1994; 18: 85-91.
- 40) Hoag S et al. : High fasting insulin levels associated with lower rates of weight gain in persons with normal glucose tolerance : the San Luis Valley diabetes Study. *Int J Obesity* 1995; 19: 175-80.
- 42) Geerling BJ et al. : Fatness in relation to substrate oxidation during exercise. *Int J Obesity* 1994; 18: 453-59.
- 42) Ravussin E and Swinburn BA : Metabolic predictors of obesity : cross-sectional versus longitudinal data. *Int J Obesity* 1993; 17(suppl.3): S28-S31.
- 43) Ravussin E et al. : Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1998; 318:467-72.
- 44) Zurlo F et al. : Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain : study of 24-hr RQ. *Am J Physiol* 1990; 259: E650-E657.
- 45) Seidell JC et al. : Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain : the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Int J Obesity* 1992; 16: 667-74.
- 46) Astrup A et al. : Defects in substrate oxidation involved in the predisposition to obesity. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 817-828.
- 47) Maturana H and Varela F : *El árbol del conocimiento*. (Editorial Universitaria, 1984.) 「知恵の樹」(管啓次郎訳, 朝日出版社, 1987)
- 48) Matson CA et al. : Leptin and the regulation of body adiposity: a critical review. *Diabetes Rev* 1996; 4: 488-508.
- 49) Ravussin E et al. : Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nature Med* 1997; 3: 238-240.
- 50) Bak JF et al. : Exercise-enhanced activation of glycogen synthase in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1990; 258: E957-E963.
- 51) Bak JF et al. : In vivo insulin action and muscle glycogen synthase activity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : effects of diet treatment. *Diabetologia* 1992; 35: 777-784.
- 52) Oshida Y et al. : Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO₂ max. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2206-10.
- 53) Lamarche B et al. : Is body fat loss a determinant factor in the improvement of carbohydrate and lipid metabolism following aerobic exercise training in obese women ? *Metabolism* 1992; 41: 1249-56.
- 54) Krotkiewski M et al. : Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* 1979; 28: 650-58.