

ストレスのメタボリック症候群への関与のメカニズムを解明

ポイント

- ストレスは糖尿病と虚血性心疾患を発症、悪化させる重要な原因の一つである。メタボリック症候群は糖尿病、虚血性心疾患の原因となる動脈硬化症といった生活習慣病の前段階である。メタボリック症候群の病態は、蓄積した内臓脂肪の炎症反応と、これに引き続いて起こる全身の代謝異常である。密接な関連が認められるストレスとメタボリック症候群であるが、両者を結び付ける病態のメカニズムは不明であった。
- 動物においてストレスは、自律神経、ストレスホルモンを介して、内臓脂肪の分解により、遊離脂肪酸血中濃度を上昇させた。遊離脂肪酸は脂肪細胞を刺激して炎症性サイトカインの分泌を促し、脂肪組織において炎症を惹起した。この結果、虚血性心疾患の原因となる血栓形成傾向と糖尿病の原因となるインスリン感受性の増悪を認めた。これらの病態は肥満個体におけるメタボリック症候群の発症、増悪の機序と共通である。
- 内臓の脂肪細胞がストレスに反応して単球走化性蛋白-1 (以下 MCP-1) という炎症性サイトカインを分泌することに着目した。MCP-1 による脂肪組織の炎症を防ぐために、MCP-1 の働きをブロックする蛋白 (7ND) を過剰発現するように遺伝子導入した、脂肪幹細胞を作製した。この脂肪幹細胞を腹腔内に注入したところ、ストレスによる脂肪炎症は有意に抑制され、その結果血栓形成傾向とインスリン感受性は改善された。

主たる研究者

名古屋大学医学部附属病院検査部・講師

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座循環器内科学 竹下享典

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座循環器内科学・大学院生 内田恭寛

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座循環器内科学・教授 室原豊明

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・祖父江元教授）循環器内科学・名古屋大学医学部附属病院検査部・竹下享典（たけしたきょうすけ）講師、循環器内科学・室原豊明（むろはらとよあき）教授らの研究チームは、ストレスが糖代謝異常、血栓症を惹起するメカニズムの一因にメタボリック症候群と同様に脂肪の炎症が関与することを明らかにした。本研究成果は、米国の科学雑誌「Diabetes」（現地時刻 2012 年 3 月 6 日付けの電子版）に掲載される。

ストレスは、血栓症や生活習慣病の誘因とされるもその機序の多くは明らかでない。研究チームは、動物モデルにおいて、ストレスが交感神経、ストレスホルモンの活性化によって内臓脂肪を分解し、血中遊離脂肪酸の増加を促進させて、内臓脂肪組織の炎症を惹起することを明らかにした。内臓脂肪組織は萎縮して、単球が浸潤しており、単球走化性蛋白-1(以下 MCP-1)などの炎症性サイトカイン、熱ショック蛋白の発現が誘導されていた。これらの生理活性物質は全身性に炎症反応を起こし、血栓形成傾向(凝固を促進させる組織因子・プラスミノゲン阻害因子-1(PAI-1)の発現増加)、インスリン抵抗性の増悪を認めた。慢性の内臓脂肪炎症は肥満個体におけるメタボリック症候群の発症、増悪の機序と共通である。単球を呼び寄せ、炎症反応をひきおこす MCP-1 の作用に注目し、MCP-1 の中和抗体、あるいは、MCP-1 の働きをブロックする蛋白(7ND)を過剰発現するよう、遺伝子導入した脂肪幹細胞で治療したところ、脂肪炎症は有意に抑制され、その結果血栓形成傾向とインスリン感受性は改善された。

本研究の結果より、ストレスは、肥満個体におけるメタボリック症候群と同様の病態をひきおこすこと考えられた。

1. 背景

現代社会を特徴づけるものは、社会に蔓延するストレスであり、我々の日々の生活はストレスを切り離しては考えられない。一方、ストレスは、“病は気から”といわれるぐらいさまざまな疾患の原因とみなされてきた。実際、地震などの災害が起こった地域では虚血性心疾患の増加すること、夜勤などのストレスの高い労働者において、糖尿病などのメタボリック症候群の罹患率が高い事、メタボリック症候群の患者において虚血性心疾患が増加することが知られている。密接な関連が認められるストレスとメタボリック症候群であるが、両者を結び付ける病態のメカニズムは明らかでない。

2. 研究成果

研究チームは以下のような研究成果を得た。

- ・ マウスに心理的ストレスを1日2時間、2週間及ぼすと、脂肪組織は脂肪分解により萎縮し、血中遊離脂肪酸の増加を認めた。脂肪組織においては、炎症細胞浸潤が増加し、熱ショック蛋白、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、炎症性ケモカインである単球走化性蛋白-1(以下 MCP-1)の脂肪における発現が増加し、それぞれ血中濃度も増加していた。
- ・ ストレス後には、血栓形成傾向(凝固を促進させる組織因子・プラスミノゲン阻害因子-1(PAI-1)の発現増加)、インスリン抵抗性の増悪を認めた。
- ・ MCP-1 の中和抗体、あるいは、MCP-1 の働きをブロックする蛋白(7ND)を過剰発現するよう遺伝子導入した、脂肪幹細胞で治療したところ、脂肪炎症は有意に抑制され、その結果血栓形成傾向とインスリン感受性は改善された。

- ・ 本研究の結果より、ストレスは、肥満個体におけるメタボリック症候群と同様の病態をひき起こすと考えられた。

3. 今後の展開

今後は、ストレスがひき起こす病態の解析が更に進められ、“ストレス関連疾患”の抗炎症治療が開発されることが期待される。実地臨床においても、ストレスがメタボリック・ドミノの1ピースとして見直されていくことを期待したい。

脂肪幹細胞は、遺伝子治療のベクターとしても有効であると考えられ、細胞治療と遺伝子治療のハイブリッド治療につながっていくことが期待される。