

メタボリックシンドロームにおける新規バイオマーカーとしての 脂肪酸結合タンパクとリポカインの可能性

札幌医科大学 内科学第二講座

古橋 真人

はじめに

脂肪酸結合タンパク (fatty acid-binding protein : FABP) は長鎖脂肪酸やエイコサノイドのような疎水性リガンドと結合する分子量14-15kDaの脂質シャペロンファミリーのひとつである⁽¹⁾。少なくともこれまでに9つのFABPのアイソフォームが報告されており、その中のFABP4 (A-FABP/FABP4) は脂肪細胞とマクロファージに発現し、炎症および細胞内脂質代謝に深く関わっている。FABP4欠損マウスを用いた検討から、FABP4はメタボリックシンドロームにおいて重要な役割を果たしていることが示されている^(1,2)。FABP4の欠損によりインスリン抵抗性が改善し、動脈硬化が抑制されることが示されている^(1,2)。また、骨髄移植実験や脂肪細胞とマクロファージとの共培養等の検討から、インスリン抵抗性には脂肪細胞とマクロファージの両者のFABPが、動脈硬化には主にマクロファージのFABPが病態に関与することが示されている⁽¹⁻³⁾。このような所見から、FABP4は新たな薬物治療のターゲットになる可能性が示唆され、実際我々は、マウスにおいてFABP4特異的阻害薬が糖尿病および動脈硬化の治療薬になりうることを示した⁽⁴⁾。

最近、アミノ酸配列上分泌シグナルを持たないにもかかわらず、FABP4が脂肪細胞から分泌されることが報告され、疫学的な検討からFABP4の血中濃度が肥満、糖尿病、動脈硬化などと関連する可能性が示された⁽⁵⁾。さらに、欠損マウスを用いた脂肪組織、肝臓、骨格筋、血液におけるLipomics解析により、脂肪組織でのみ特徴的な脂質コンポーネントの変化が認められ、不飽和脂肪酸の一つであるパルミトレイン酸 (C16:1n-7) が脂肪細胞からDe novoで生成・分泌され、「リポカイン」として肝臓や骨格筋でのインスリン感受性を増大させることが示された⁽⁶⁾。しかしながら、このリポカインに注目したヒトにおける検討は今のところほとんど皆無である。

マウスにおいてインスリン抵抗性や動脈硬化の病態に密接に関係するFABP4およびその関連因子のリポカインが、ヒトにおいてインスリン抵抗性および動脈硬化に対する新規のバイオマーカーとなる可能性があり、健診サンプルを用いた健常者、すでに動脈硬化が形成されている狭心症患者、さらには動脈硬化が著明に進行している透析患者を対象にFABP4およびリポカインの意義について検討した。

考 察

1. 当教室で35年以上継続している疫学調査（端野・壮瞥町研究）の健診サンプルを用いて、無治療の健常者におけるインスリン感受性、糖脂質代謝と血中FABP4濃度の関連や意義を検討した。FABP4濃度は男性に比べ女性のほうが有意に高値で、他のアディポカインであるアディポネクチンやレプチンなどの血中濃度と同様に性差を認めた。また、FABP4濃度は肥満度（腹囲やBMI）やインスリン抵抗性の指標（HOMA-R）と正相関を示した。さらに、重回帰分析からFABP4濃度は肥満度とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であった。
2. 狭心症患者においてFABP4濃度およびリポカイン（パルミトレイン酸）を含む脂肪酸24分画と冠動脈造影による半定量的に評価した冠動脈狭窄病変スコアとの関連を検討した。狭窄スコアとFABP4濃度が有意な正相関を認めた。パルミトレイン酸とインスリン感受性との関連を検討したが、basalの状態では有意な相関は認められなかった。
3. 透析患者においてFABP4およびリポカイン濃度とインスリン感受性や糖脂質代謝との関連を検討した。さらに、7年間の前向き経過観察により心血管イベント死との関連について検討した。透析患者において検討したところ⁽⁷⁾、血中FABP4濃度は正常腎機能者と同様に女性でより高く、かつ正常腎機能者と比べて約20倍高値であった。また、透析後FABP4濃度が57.2%減少したことから、腎機能低下に伴い血中にFABP4が蓄積すると考えられた。興味深いことに、腎機能低下状態でも肥満度や脂質値と相関を認め、バイオマーカーとして役割を果たすことが示された。さらに7年間のフォローによる心血管イベントとの関連を調べたところ、FABP4高値群のほうが低値群に比して有意に死亡率が高く、血中FABP4濃度が新規の心血管イベント死の予後規定因子になる可能性が示された。

今回の検討から、血中FABP4濃度は肥満度とは独立してインスリン抵抗性と関連し、予後規定因子になることが示された。脂肪細胞から分泌されたFABP4がいわゆるアディポカインの一員として作用している可能性が示唆される。仮にアディポカインとしてFABP4が生理活性をもち、脂肪細胞自身あるいは他の臓器や動脈硬化に影響を及ぼすことが明らかになれば、次の段階として受容体検索や創薬への研究発展が見込まれる。また、血中FABP4の中和や分解は糖尿病や動脈硬化の治療につながる可能性がある。さらに受容体が見つければ、その阻害薬は有効な治療薬となりうる可能性がある。今後のさらなる検討が望まれる。

要 約

脂肪酸結合タンパク（fatty acid-binding protein：FABP）は分子量14-15kDaの脂質シャペロンファミリーで、これまでに9つのFABPのアイソフォームが報告されている。その中のFABP4（A-FABP/FABP4）は脂肪細胞とマクロファージに発現し、炎症および細胞内脂質代

謝に深く関わることを報告されている。最近、アミノ酸配列上分泌シグナルを持たないにもかかわらず、FABP4が脂肪細胞から分泌されることが報告され、疫学的な検討からFABP4の血中濃度が肥満、糖尿病、動脈硬化などに関連する可能性が示された。さらに、欠損マウスを用いたLipomics解析により、脂肪細胞からDe novoで生成・分泌されるリポカイン（パルミトレイン酸）が肝臓や骨格筋でのインスリン感受性を増大させることが示された。しかしながら、このリポカインに注目したヒトにおける検討は今のところほとんど皆無である。今回、健診サンプルを用いた健常者、すでに動脈硬化が形成されている狭心症患者、さらには動脈硬化が著明に進行している透析患者を対象にFABP4およびリポカインの意義について検討した。パルミトレイン酸とインスリン感受性との関連については有意な相関は認められなかったが、血中FABP4濃度は肥満度とは独立してインスリン抵抗性に関連し、予後規定因子になることが示された。脂肪細胞から分泌されたFABP4がいわゆるアディポカインの一員として作用している可能性が示唆された。

文 献

1. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7: 489-503, 2008
2. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Miura T. Lipid chaperones in metabolic inflammation. *Int J Inflam* 2011: 642612, 2011
3. Furuhashi M, Fucho R, Görgün CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest* 118: 2640-2650, 2008
4. Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, Kono K, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Sulsky R, Robl JA, Parker RA, Hotamisligil GS. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty acid-binding protein FABP4. *Nature* 447: 959-965, 2007
5. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat NM, Wong WK, Lam KS. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 52: 405-413, 2006
6. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 134:933-944, 2008
7. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Hayashi M, Nishitani T, Tanaka M, Yoshida H, Shimamoto K, Hotamisligil GS, Miura T. Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *PLoS ONE* 6: e27356, 2011