

巻頭言

成熟脂肪細胞は増殖するか

佐賀大学医学部病因病態科学

杉原 甫

脂肪組織はほとんどが成熟脂肪細胞から成り立っている(図)。残りは、毛細血管内皮細胞と前脂肪細胞といわれる未熟脂肪細胞である。肥満とは、脂肪組織量が増すことであるので、脂肪細胞の面から捉えると、脂肪細胞が肥大すること、および数が増すことである。肥大は当然、起こるものであり説明の必要がないが、数が増す機序は示されねばならない。一般的には、前脂肪細胞が増殖・分化することによって、成熟脂肪細胞の数が増えるものとされている。しかし、私はそうではないと思う。理由は簡単である。肥満者の脂肪組織を観察してきたが、前脂肪細胞が増えている所見が得られないからである。他の研究者からも、そのような報告はない。かつて、大腸の腺癌は腺腫から移行して生じるという定説を覆した、我が国の研究者がおられた。その論旨は明快であり、そのような移行像が観察されないというものであった。「私は昼間に採取された組織を見ているので、そのような像を見ていないのかも知れない。深夜に素早く移行しているのかも知れない」とさえ、言っておられた。この研究者によって、大腸癌は*de novo*に発生することがほとんどであることが定着した。

前脂肪細胞が肥満の際の脂肪細胞の数の増加に寄与していないとすると、では、どの細胞が働いているのか、と問われよう。それに対して、私は成熟脂肪細胞こそ、寄与しているのだと言いたい。成熟脂肪細胞は十分に細胞分裂能力を持っているのである。成熟脂肪細胞の増殖能の話の前に、まず、この細胞の肥大について述べたい。そもそも、脂肪細胞の肥大に



図 ヒト成熟白色脂肪細胞の走査型電顕像，200倍の拡大．脂肪細胞の直径は約80ミクロン．両細胞を毛細血管(V)が取りまいている．また，右の細胞表面には小型の脂肪滴が多数見られ(矢頭)，現在，活発な脂肪合成が行われていることがわかる．小型脂肪細胞も二個，見られる(*)．

は限度がある。これは細胞として当然であるが、不思議なことに脂肪細胞肥大には限度がないように思われてきた。その最大値は肥満の場合、直径で130ミクロン程度である。これは普通体重者の脂肪細胞の直径(70~90ミクロン)の約1.3倍であり、体積はその3乗の2.2倍である。これでは、全ての脂肪細胞が最大に肥大したとしても、軽度の肥満(欧米での前肥満)までしか説明できない(BMI, 約28までであることを別記している⁴⁾)。これ以上肥満する場合には、脂肪細胞は数を増やすしかないのである。

生体が肥満するにあたっては成熟脂肪細胞は数を増さざるを得ない。では、このような、球形で脂肪滴が充満した細胞が分裂し得るのか、という問題が挙がる。このことを証明するには、細胞培養という手段しかない。ところが、中性脂肪脂肪滴を多量に有する成熟脂肪細胞は培養液中で浮遊するので、およそ培養には不向きである。特別な方法を開発せねばならない。我々は、二つの方法を開発した。一つは、天井培養と名付けた、フラスコでの培養法であり、もう一つは、コラーゲン・ゲル包埋培養という方法である¹⁻³⁾。これらの条件下で、成熟脂肪細胞は、1) 脂肪滴を小さく分割させた後に分裂、2) 脂肪滴を分割せずに、細長い未熟脂肪細胞を新生させる、3) 脂肪滴を分割せずに、10ミクロン程度の小型の脂肪細胞を新生させる、4) 脂肪滴をリンゴを切るように分割して、二個に分裂する、などと、いずれも、細胞分裂の妨げとなる大型脂肪滴の存在を巧みに解決しつつ、細胞分裂を行うのである¹⁻³⁾。これらの培養法により、国外を含めて、多くの施設で追試され、成熟脂肪細胞の分裂が確認されている。

では、成熟脂肪細胞の分裂像が、生体でも起こっているか、否かの検証が必須である。我々は、従来の脂肪細胞観察法とは異なる、生体の脂肪細胞の走査電顕観察法を開発して、上記のような増殖像を探索した。すると、幸い、成人の肥満症例において、全く同じような所見を数多く見出したのである。しかも、培養条件下と異なり、肥大している成熟脂肪細胞に、有意に細胞分裂が見出された。細胞は肥大から増殖へ進むという定説が、脂肪細胞においても成り立つ。脂肪細胞も普通の細胞であることがわかる。

最後に、では、前脂肪細胞はなぜ、存在しているのか、という問題が残る。肥満時の脂肪細胞の増加の場面では二番手の細胞であろうと考えた。しかし、脂肪細胞が持つ、もう一つの重要な役割、即ち、表皮細胞などの再生への助けという面では特異的な役割を果たすことを我々は最近、明らかにした⁵⁾。細胞はそれぞれ、無くては叶わぬ役割を担っている。二番手の細胞などというものはないのであろう。

文 献

- 1) Sugihara H, Yonemitsu N, Miyabara S, et al. : Primary cultures of unilocular fat cells : Characteristics of growth in vitro and changes in differentiation properties. *Differentiation* 1986, 31 : 42-49.
- 2) Sugihara H, Yonemitsu N, Miyabara S, et al. : Proliferation of unilocular fat cells in the primary culture. *J Lipid Res* 1987, 28 : 1038-1045.
- 3) Sugihara H, Yonemitsu N, Toda S, et al. : Proliferation of small fat cells derived from unilocular fat cells of rats in collagen gel matrix culture. *Acta Histchem Cytochem* 1997, 30 : 63-76.
- 4) 杉原 甫, 戸田修二 : 肥満についての新しい細胞生物学的分類の提唱 . 肥満研究 2002, 8 : 125-130.
- 5) Aoki S, Toda S, Sugihara H, et al. : Bone marrow stromal cells, preadipocytes, and dermal fibroblasts promote epidermal regeneration in their distinctive fashions. *Mol Biol Cell* 2004, 15 : 4647-4657.