

「代謝的に健康な肥満」とは

山梨大学大学院 総合研究部 医学域 糖尿病・内分泌内科学教室
教授 土屋 恭一郎

Keywords: 肥満 代謝異常 インスリン抵抗性

1. はじめに

日本肥満学会は、脂肪組織が過剰に蓄積した状態で、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のものを「肥満」と定義している。また、「肥満症」は、肥満があり、肥満が原因ないし関連する疾患を合併し減量を要する（減量により改善または進展が押さえられる）状態と定義されている。世界的に肥満人口は増加しており、2035年までには、世界人口の半数以上が過体重または肥満になると予測されている^[1]。

言うまでもなく、肥満はインスリン抵抗性、糖尿病、脂質異常症など代謝性疾患における重要な基盤病態である。しかし、一部の肥満者は耐糖能障害、脂質異常症、高血圧症などの代謝・血圧異常を有さない。このように、肥満であるにもかかわらず、代謝異常を合併していない状態を「代謝的に健康な肥満 (metabolically healthy obesity: MHO)」と呼ぶことがある。また、代謝異常を合併する肥満を「代謝的に健康ではない肥満 (metabolically unhealthy obesity: MUO)」、非肥満かつ代謝異常を有さない対象を「代謝的に健康な非肥満 metabolically healthy and lean: MHL」と呼ぶことがある。

本稿では、MHOの基礎および臨床に関する知見を概説する。

2. 定義と頻度

国際的に統一されたMHOの定義は存在しないが、多くの研究において、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常、およびウエスト周囲長の増大（内臓脂肪過剰蓄積）のうち1項目以下のみ該当する場合をMHOとすることが多い^[2]。MHOの頻度はその定義に依存するが、欧米人のデータでは肥満者の10-25%がMHOに該当するとされている^[3]。BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を対象としたアジア人2,350名の解析では、13.3%がMHOに該当すると報告されている^[4]。

3. 臨床像

1) 2型糖尿病

MUOはMHLと比較して、5-20倍2型糖尿病を発症しやすく、MHOの2型糖尿病の発症リスクはMUOより低いものの、MHLと比較すると4倍高いとする報告がある^[5]。

2) 心血管疾患

MHO の心血管疾患リスクは必ずしも低くないとする報告は多い^[6-10]。MRI を用いた解析では、MUO>MHO>MHL の順で心筋の線維化が強く、MHO であっても潜在的な収縮・拡張障害が認められた^[11]。英バイオバンクデータを用いた解析では、MHO は代謝的に健康ではない正常体重者 (metabolically unhealthy normal weight individuals) と比較しても心不全、糖尿病、総死亡等のリスクが高いことが報告されている^[12]。過剰な脂肪蓄積は一般的な代謝プロファイルとは独立して心血管系への不利益が残存していることが示唆され、「healthy」の意を含む「MHO」という語の蔓延を問題視する主張も存在する^[12, 13]。

3) 慢性腎臓病

韓国の報告では、62,249 名の代謝的に健康な対象者の解析では、BMI が高値になるほど慢性腎臓病の発症リスクが増加することが示されている^[14]。同様に韓国人 8,731 名を 20 年間フォローしたデータでも、MHO の慢性腎臓病発症リスクは MHL より有意に高いことが示されている^[15]。

4) 癌

肥満による高インスリン血症や慢性炎症が癌の発症と癌細胞の増殖を促進する可能性が指摘されている。実際、肥満では、食道癌、甲状腺癌、肝臓癌、膵臓癌、大腸癌などのリスクが増加することも報告されている。23,630 名の欧米人を対象とした解析では、MHO において複数の癌リスクは依然高いことが示されている^[16]。

4. 要因

MHO を形成する要因を下に示す。各々の MHO において主たる要因は異なり、複数の要因が相加的あるいは相互作用を及ぼしながら MHO を形成していると思われる（図1）。

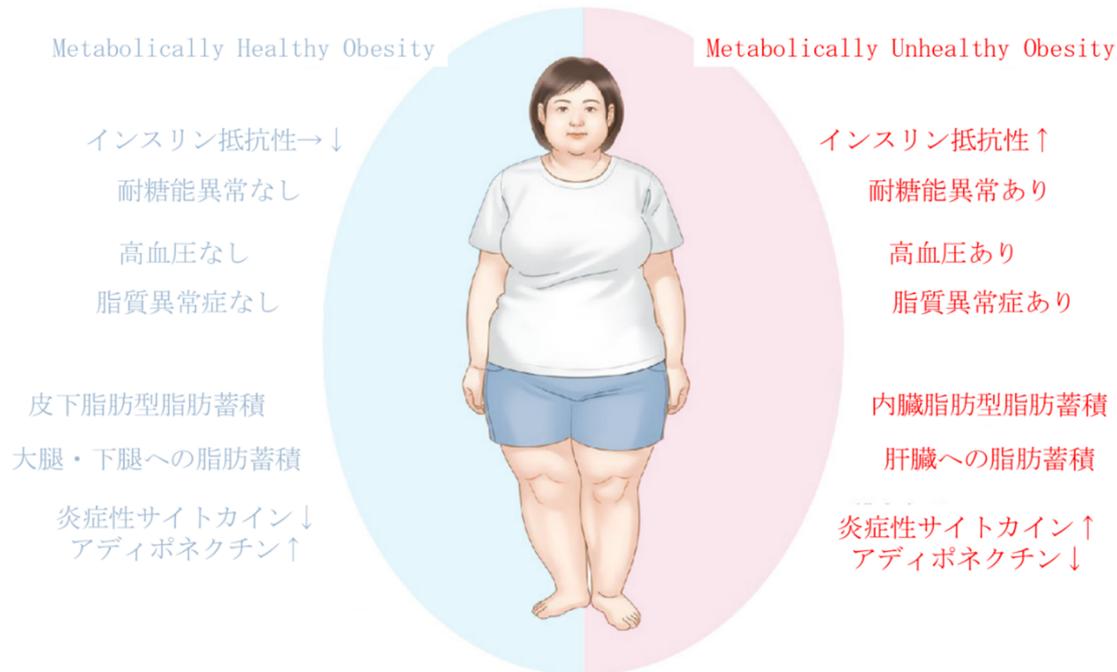


図1：MHOの臨床像と要因

1) 脂肪の分布

生理的条件下での白色脂肪組織の拡張は、既存の脂肪細胞の肥大（サイズの拡大）と脂肪細胞数の増加（脂肪生成）によって行われ、皮下白色脂肪組織の拡張能力が肥満に伴う代謝異常の主要な決定要因であることが示唆されている^[17, 18]。また、エネルギー出納に応じた皮下白色脂肪組織の拡張が障害されると、非脂肪組織に異所性脂肪蓄積が促進することで、インスリン抵抗性の発症に寄与することが提唱されている^[19]。実際、肝臓の脂肪量（脂肪肝）はMHOよりMUOにおいて多く^[20]、肝臓の脂肪量は、BMI、体脂肪率、内臓脂肪量とは独立してインスリン抵抗性と相関するため、MHOの形成要因として矛盾しない。

また、各脂肪細胞サイズの増大は脂肪細胞数の減少およびインスリン抵抗性と相関し、脂肪細胞数の増加はインスリン感受性の維持と相関する。BMIおよび性別を合致させると、MHOとMUOでは体脂肪率に差はないものの、MHOはMUOより内臓脂肪量が少ないとする報告が多い^[21]。また、女性においてはMHOの女性はMUOの女性より大腿または下腿の皮下脂肪量が多いとする報告がある^[22]。

2) 脂肪組織および脂肪細胞機能

2-1) 脂肪合成能

MHOの皮下脂肪では、脂肪合成を促進する分子(CD36, GLUT4, ChREBP, FASN, MOGAT1)の遺伝子発現がMUOより高く^[2]、その発現レベルはインスリン感受性と相関する。従って、皮下脂肪組織において脂肪合成能が高いことにより脂肪蓄積能が増加し、肝臓、骨格筋などへの「異所性脂肪」の蓄積が抑制されることがMHOの要因となることが示唆される。

2-2) 脂肪組織炎症

肥満においては脂肪組織にマクロファージ等の炎症性細胞が浸潤し、慢性炎症を介してインスリン抵抗性を惹起する。MHOはMUOと比較して皮下および内臓脂肪へのマクロファージ浸潤が軽度であり、炎症促進性のマクロファージの割合も減少しているとされている^[23]。また、炎症性サイトカイン(PAI-1, IL-6, TNF- α)の血中濃度もMHOはMUOより低値とする報告もある。MHOにおいては、脂肪組織中の炎症性リンパ球Th17およびTh22細胞であるCD4陽性T細胞の比率がMUOより低いとする報告や^[24, 25]、抗炎症性CD4陽性Th2細胞数とインスリン感受性が相関するとの報告もある^[26]。

2-3) 脂肪細胞由来ホルモン

脂肪細胞より分泌されるアディポネクチンは、血中濃度が体脂肪率およびインスリン抵抗性と負に相関する。血中アディポネクチン濃度はMHOにおいてMUOより高いことが報告されている^[27, 28]。

2-4) 脂肪細胞特異的遺伝子改変動物

様々なMHOモデル動物が報告されている。脂肪細胞は種々のコラーゲンを産生しており、脂肪組織の拡張を抑制する。拡張性抑制の機序の一つとして、脂肪組織内のコラーゲン増生が物理的に脂肪細胞拡張を抑制することが想定されている。Col16(コラーゲンVI)欠損マウスは、高脂肪食負荷下にて脂肪細胞の拡張が促進し、対象マウスと比較して脂肪組織重量が増すにも拘らずインスリン感受性の維持および脂肪組織炎症の抑制が認められる。加えて、脂肪組織における*Slc2a4*(GLUT4)^[29]、*Adipoq*(adiponectin)^[30]、*mitoNEET*^[31]、*Tnmd*(tenomodulin)^[32]のトランスジェニックマウスはMHOの表現型を呈し、脂肪細胞の小型化および細胞数の増加、脂肪組織炎症ならびに異所性脂肪蓄積の軽減、そしてインスリン感受性の維持が認められる。これら遺伝子改変マウスは*Adipoq*プロモーターを用いており、主に成熟した脂肪細胞において特異的な遺伝子発現制御を誘導している。従って、表現型が個々の脂肪細胞そのものの機能変化によるものか、脂肪細胞数の増加による二次的変化なのかは、完全に区別することは困難である。しかし、これらの知見は、脂肪蓄積量自体よりも脂肪組織及び細胞の機能が糖代謝の決定要因として重要であることを示唆している。

3) 遺伝的要因

動物実験においては、単一遺伝子の改変によりMHOの表現型を呈するモデルが多数報告されているものの、ヒトにおいてMHOと一貫して相

関する遺伝子変異・多型は認められていない。レプチン遺伝子 (G19A, A19A)、アディポネクチン遺伝子 (G276G, G276T等) の遺伝子型はMH0とMU0で差が無い^[33]。中国人小児においてKCNQ1遺伝子^[34]、イラン人においてFT0遺伝子の一塩基多型がそれぞれMH0またはMU0と相関することが報告されている^[35, 36]。他、中国人におけるメラノコルチン4型受容体のrs2331841、rs656710、rs17782313、およびrs571312多型はMU0と相関するという報告^[37]、中国人小児におけるproliferator-activated receptor gamma (PPARG) 遺伝子多型とMH0の相関も報告されている^[34]。

4) 食事・運動

一部の研究において、MH0は野菜、果物、および植物性蛋白質の摂取量が多く、加糖飲料および飽和脂肪酸の摂取量が少ないことが報告されている。一方、MH0とMU0の間で総エネルギー摂取量および摂取栄養素に明確な違いが無いとする報告もある。

MH0はMU0と比較して中等度から強度の身体活動に費やす時間が長く、座位活動に費やす時間が短いとする報告がある^[38]。また、最大酸素消費量はMU0よりMH0において高値とするメタアナリシスがある^[38]。2Hラベリングの手法を用いたマウスの検討では、4週間の運動が新たな脂肪細胞生成を抑制するとする報告があり、運動は何らかの機序で既存の脂肪細胞の寿命を延長させ、MH0に貢献していることが考察されている^[39]。

現在のところ食事・運動がMH0の要因となるか否かは知見に乏しく、特にヒトにおける知見は極めて限定的である。今後、介入研究による実証が求められる。

5) 薬剤

糖尿病治療薬のチアゾリジン誘導体 (ピオグリタゾン、ロシグリタゾン) は脂肪細胞の分化を促進させ、インスリン抵抗性を惹起するサイトカイン (TNF- α や IL-6, レジスチンなど) を多く分泌する大型脂肪細胞のアポトーシスを誘導し、小型脂肪細胞を増加させる^[40]。ヒトへのチアゾリジン誘導体投与により体脂肪量は増加するが、小型脂肪細胞の増加によりインスリン抵抗性は軽減し、糖尿病、脂質異常症は改善する^[41]。チアゾリジン誘導体は糖尿病の有無にかかわらず肝臓への異所性脂肪蓄積も抑制するため^[42, 43]、MH0に合致する表現型を誘導する薬剤といえる。

動物実験においては、高脂肪食負荷野生型マウスにSGLT2阻害薬ipragliflozin (Ipra) を投与すると、体重に影響を与えず耐糖能の改善と肝臓の中性脂肪蓄積量が減少し、MH0と類似の表現型を呈する^[44, 45]。Ipraによりマウスの食欲は増加し、肝重量が減少した一方で精巣脂肪組織重量は増加しており、Ipraは脂肪組織における脂肪蓄積を促進し、肝臓への異所性脂肪蓄積を抑制することが示唆された。Ipraにより重量が増加した脂肪組織は、脂肪細胞が肥大化していたにもかかわらず、脂肪

6. 文献

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular D, *et al.*, (2023) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 82: 2350-2473.
2. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S, (2019) Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 129: 3978-3989.
3. Bluher M, (2010) The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 21: 38-43.
4. Geetha L, Deepa M, Anjana RM, Mohan V, (2011) Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians. *J Diabetes Sci Technol* 5: 439-446.
5. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M, (2014) Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 15: 504-515.
6. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, *et al.*, (2018) Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 714-724.
7. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, *et al.*, (2017) Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 70: 1429-1437.
8. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, *et al.*, (2013) Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 36: 2294-2300.
9. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM, (2014) All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPIC-MORGEN study. *Obesity (Silver Spring)* 22: 557-564.
10. Kuk JL, Ardern CI, (2009) Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 32: 2297-2299.

11. Zhao H, Huang R, Jiang M, Wang W, Chai Y, *et al.*, (2023) Myocardial Tissue-Level Characteristics of Adults With Metabolically Healthy Obesity. *JACC Cardiovasc Imaging* 16: 889-901.
12. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, Gill JMR, Welsh P, *et al.*, (2021) Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia* 64: 1963-1972.
13. Tanriover C, Copur S, Gaipov A, Ozlusen B, Akcan RE, *et al.*, (2023) Metabolically healthy obesity: Misleading phrase or healthy phenotype? *Eur J Intern Med* 111: 5-20.
14. Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, *et al.*, (2016) Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 164: 305-312.
15. Khalili S, Safavi-Naini SAA, Zarand P, Masoumi S, Farsi Y, *et al.*, (2024) Metabolic health's central role in chronic kidney disease progression: a 20-year study of obesity-metabolic phenotype transitions. *Scientific reports* 14: 5244.
16. Sun M, Fritz J, Haggstrom C, Bjorge T, Nagel G, *et al.*, (2023) Metabolically (un)healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study. *J Natl Cancer Inst* 115: 456-467.
17. Sethi JK, Vidal-Puig AJ, (2007) Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 48: 1253-1262.
18. Danforth E, Jr., (2000) Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 26: 13.
19. Virtue S, Vidal-Puig A, (2010) Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 1801: 338-349.
20. Kim LJ, Nalls MA, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Launer LJ, *et al.*, (2011) Associations of visceral and liver fat with the metabolic syndrome across the spectrum of obesity: the AGES-Reykjavik study. *Obesity (Silver Spring)* 19: 1265-1271.
21. Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, *et al.*, (2010) Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E506-515.

22. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, *et al.*, (2001) What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1020-1025.
23. Esser N, L'Homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, *et al.*, (2013) Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 56: 2487-2497.
24. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, *et al.*, (2013) Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology* 145: 366-374 e361-363.
25. Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, Gancedo MC, Baz P, *et al.*, (2016) ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J Immunol* 196: 3287-3296.
26. McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, *et al.*, (2014) T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 2637-2643.
27. Ahl S, Guenther M, Zhao S, James R, Marks J, *et al.*, (2015) Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 4172-4180.
28. Martinez-Larrad MT, Corbaton Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra Rueda JM, Gabriel R, *et al.*, (2014) Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the Spanish population. *PLoS One* 9: e106641.
29. Shepherd PR, Gnudi L, Tozzo E, Yang H, Leach F, *et al.*, (1993) Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. *J Biol Chem* 268: 22243-22246.
30. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, *et al.*, (2007) Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 117: 2621-2637.

31. Kusminski CM, Holland WL, Sun K, Park J, Spurgin SB, *et al.*, (2012) MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nat Med* 18: 1539-1549.
32. Senol-Cosar O, Flach RJ, DiStefano M, Chawla A, Nicoloso S, *et al.*, (2016) Tenomodulin promotes human adipocyte differentiation and beneficial visceral adipose tissue expansion. *Nature communications* 7: 10686.
33. Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, *et al.*, (2015) Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals. *Biomed Res Int* 2015: 548734.
34. Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, *et al.*, (2016) Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 1816-1825.
35. Sedaghati-Khayat B, Barzin M, Akbarzadeh M, Guity K, Fallah MS, *et al.*, (2020) Lack of association between FTO gene variations and metabolic healthy obese (MHO) phenotype: Tehran Cardio-metabolic Genetic Study (TCGS). *Eat Weight Disord* 25: 25-35.
36. Piko P, Llanaj E, Nagy K, Adany R, (2023) Genetic Background of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotypes in Hungarian Adult Sample Population. *Int J Mol Sci* 24.
37. Gao L, Wang L, Yang H, Pan H, Gong F, *et al.*, (2019) MC4R Single Nucleotide Polymorphisms Were Associated with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Chinese Northern Han Populations. *Int J Endocrinol* 2019: 4328909.
38. Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Migueles JH, Labayen I, Ruiz JR, *et al.*, (2018) Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 61: 190-205.
39. Allerton TD, Savoie JJ, Fitch MD, Hellerstein MK, Stephens JM, *et al.*, (2021) Exercise reduced the formation of new adipocytes in the adipose tissue of mice in vivo. *PLoS One* 16: e0244804.

40. de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, Dong M, Chen W, *et al.*, (2001) Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 50: 1863-1871.
41. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME, (1999) Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 288-293.
42. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, *et al.*, (2008) Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 135: 1176-1184.
43. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, *et al.*, (2006) A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-2307.
44. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuke S, *et al.*, (2016) Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLoS One* 11: e0151511.
45. Miyachi Y, Tsuchiya K, Shiba K, Mori K, Komiya C, *et al.*, (2018) A reduced M1-like/M2-like ratio of macrophages in healthy adipose tissue expansion during SGLT2 inhibition. *Scientific reports* 8: 16113.
46. Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, Miyachi Y, Mori K, *et al.*, (2018) Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Scientific reports* 8: 2362.
47. Mori K, Tsuchiya K, Nakamura S, Miyachi Y, Shiba K, *et al.*, (2019) Ipragliflozin-induced adipose expansion inhibits cuff-induced vascular remodeling in mice. *Cardiovasc Diabetol* 18: 83.
48. Okuma H, Mori K, Nakamura S, Sekine T, Ogawa Y, *et al.*, (2021) Ipragliflozin Ameliorates Diabetic Nephropathy Associated with Perirenal Adipose Expansion in Mice. *Int J Mol Sci* 22.