

【総説】

心不全や肥満、糖尿病における白色・褐色脂肪不全の意義

清水 逸平^{1,2}、吉田 陽子^{1,2}、南野 徹¹

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 先進老化制御学講座

要約

肥満や糖尿病、心不全の病態が、内臓脂肪組織における細胞老化反応を介した脂肪炎症と全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）により増悪することがわかってきた。インスリンシグナルの抑制は寿命延長効果があるが、心不全に伴う高インスリン血症により心臓のインスリンシグナルが過剰となり、病的な心肥大が進行し心不全が増悪することもわかった。褐色脂肪組織は熱産生器官という側面に加え、活発な代謝臓器として注目されているが、肥満ストレス下では低酸素状態となり、褐色脂肪が「白色化」し機能不全となることで全身の代謝障害が生じることもわかった。白色脂肪や褐色脂肪の恒常性を制御することは、肥満や糖尿病、心不全といった老化関連疾患の病態を抑制する上で重要である。

キーワード：p53、cellular senescence、adipose aging、BAT whitening、systemic insulin resistance

はじめに

老化の制御メカニズムは未だに多くの謎に包まれているが、一定の制御機構を伴うことが今日明らかになってきた。老化はゲノムの不安定性、テロメア短縮、細胞老化、エピジェネティックな変化、タンパク質恒常性異常、栄養関連シグナルの変容、ミトコンドリア機能不全、幹細胞の枯渇、細胞間相互作用の異常を伴い、これらの制御メカニズムの変容により全身の恒常性制御機構が破綻し、老化形質が顕在化、促進すると考えられている。

老化研究においてこれまでもっとも研究されてきたのがインスリンシグナル経路である。インスリンシグナルの抑制は寿命を延長することが多くの種、実験モデルで示されている。そのため、インスリンシグナル経路は老化制御に関わる主要な分子基盤の一つと広く認識されている。インスリンシグナルの動態と深い関連があるカロリー摂取に関しても寿命と関連することが様々な生物や実験モデルで示されている。インスリンシグナル経路の下流に存在する mTOR はオートファジーを抑制するが、mTOR の阻害薬やオートファジーの活性化により寿命

が延長することが様々な分子種で示されていることから、オートファジーの制御が寿命の制御と関連することも最近明らかになってきた。肥満は寿命を短縮することはよく知られた事実であるが、肥満・メタボリック症候群が老化を促進する主な原因は、高インスリン血症を介したインスリンシグナルの過剰な活性化が主因であると考えられる。

肥満に伴うインスリン抵抗性（高インスリン血症）や糖尿病の発症に、白色内臓脂肪不全や褐色脂肪不全が関連することがわかってきた。白色内臓脂肪はエネルギー貯蔵庫としての機能に加え、アディポカインと総称される様々な生理活性物質を分泌する内分泌器官としての役割をもつが、肥満ストレスに伴い脂肪炎症が生じることで炎症性サイトカインの産生が亢進し、全身のインスリン抵抗性が生じる。また、褐色脂肪は長い間単なる熱産生器官として考えられてきたが、全身の代謝を制御する可能性を秘めた代謝臓器として注目され、世界中で精力的に研究が展開されている。肥満ストレスにより、褐色脂肪が低酸素状態となり機能不全に陥ることで全身の代謝不全が生じることは最近肥満モデルマウスで示された。白色脂肪不全は心不全時にも生じることはマウス心不全モデルで示され、脂肪炎症を抑制すると全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が改善し、左室圧負荷時の心機能と生命予後が改善することも示された。以上の結果は、白色内臓脂肪や褐色脂肪の恒常性制御により肥満や糖尿病、心不全の病態を制御できる可能性を示

連絡先：清水逸平 〒951-8510
新潟県新潟市中央区旭町通 1-757
TEL：025-227-2185
FAX：025-227-0774
E-mail：ippeishimizu@yahoo.co.jp

唆している。本総説において心不全や肥満、糖尿病で脂肪不全が生じるメカニズムとその病的意義に関して考えてみたいと思う。

個体老化と栄養関連シグナル

老化のプロセスは未だにその多くが謎である。老化はテロメアの短縮、ミトコンドリア不全、ゲノムの不安定性、細胞老化、幹細胞の減少等、個体の恒常性維持に不可欠な分子基盤の負の変容を伴うことが知られている(1)。以前は老化の過程は無秩序に生じるものと考えられていたが、今日一定の制御機構を伴った生命現象であることがわかってきた。老化と関連するシグナルとして最も注目され、解析されてきたのはインスリンシグナル経路である。インスリンシグナルは、細胞の分化や増殖、糖代謝、タンパク質合成等に関わり、細胞の恒常性維持に不可欠なシグナルである。その一方で、インスリンシグナルを抑制すると寿命延長効果を認めることより、インスリンシグナル経路は老化制御に関わる主要な分子基盤の一つと広く認識されている(2,3)。カロリー制限はインスリンシグナル経路と深く関連するが、30%のカロリー制限を行うと寿命が延長することがサルにおいても報告されている(4)。カロリー制限により、呼吸商の低下(炭水化物消費の抑制と脂肪酸消費の増大)、白色脂肪重量の低下、体温低下が生じ、これらの変化により、炎症反応が抑制され、幹細胞機能が上昇し、DNA修復応答が活性化し、多くの種で寿命が延長することが報告されている(5)。インスリンシグナル経路の下流に存在するmTORは寿命を制御する分子として最近注目されている。mTORはアミノ酸レベルの上昇に伴い活性化するが、様々なモデルにおいてmTORの阻害により寿命が延長することが報告されており、オートファジー経路の活性化を介していることから注目されている(6)。

細胞老化と p53

老化は細胞レベルでも生じることが知られている(細胞老化)。細胞は分裂するごとに染色体末端に存在するテロメア構造が徐々に短縮してゆく。テロメアが生理的範囲を超えて短くなるとDNA損傷として認識され、DNA損傷応答-p53シグナル経路を介した細胞老化を生じる(Replicative senescence)。放射線などによるDNA損傷や酸化ストレス、癌遺伝子の発現などによる過剰な増殖刺激によってもp53シグナルを介して細胞老化が生じる(Premature senescence)。細胞老化に陥った細胞は不可逆性の分裂停止状態となり、senescence-associated secretory phenotype (SASP) に代表されるように炎症性サイトカインの産生が増加するなど、遺伝子発現プロファイルが変化する(7,8)。細胞老化反応は癌化を抑制する分子機構と考えられるが、肥満や糖尿病、心不全といった老化疾患の病態に深く関わるのが最近わかってきた(9-14)。

肥満や糖尿病における白色脂肪老化の意義

白色内臓脂肪はエネルギー貯蔵庫としての側面に加えアディポカインと総称される様々な機能性分子を分泌する内分泌器官である(15,16)。肥満ストレスが加わると、内臓脂肪組織の活性酸素レベルが上昇し、炎症性マクロファージを主体とする細胞浸潤が生じ、善玉アディポカインの産生低下に加え悪玉アディポカインの産生が上昇することで骨格筋や肝臓といった主要臓器にインスリン抵抗性が生じることが、肥満に伴う全身のインスリン抵抗性(高インスリン血症)や糖尿病の発症に重要である(17-19)。

全身の糖代謝障害が生じる遺伝的肥満モデルマウス(Ayマウス)の脂肪組織を老化染色(SA- β -gal染色)で染めたところ、老化染色陽性細胞の増加を認めた。これらの変化は、脂肪組織のp53レベルの上昇と、tumor necrosis factor (TNF)- α やchemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2 = MCP-1)といった悪玉アディポカインの産生を伴っていた。糖尿病に罹患したヒト脂肪組織においても老化染色陽性細胞が増加し、p53レベルの上昇と、炎症性サイトカインの上昇を認めることもわかった(12)。野生型マウスに高脂肪高ショ糖食負荷を行うと内臓脂肪組織のp53レベルが上昇し、脂肪炎症と全身のインスリン抵抗性が生じることもわかった。脂肪特異的にp53を遺伝的に欠失させると肥満に伴う脂肪炎症が抑制され、全身のインスリン抵抗性が改善した。脂肪細胞でp53を過剰発現すると通常食管理下でも全身の代謝障害が生じることから、p53が肥満モデルマウスの脂肪細胞老化と炎症を惹起し全身の糖代謝異常を引き起こす鍵分子であると考えられる。更に最近我々は、p53が分泌型タンパク質であるセマフォリン3Eの発現を転写レベルで正に制御し、セマフォリン3Eが炎症性マクロファージの化学遊走因子として作用することで脂肪炎症が生じることを明らかにした。セマフォリンおよびその受容体であるプレキシンは胎生期において神経・血管ネットワークの構築に不可欠な分子であり、樹状細胞の制御にも関与することが報告されていたが、肥満や糖尿病における意義は明らかでなかった。野生型マウスに高脂肪高ショ糖食を負荷して肥満モデルを作成すると、内臓脂肪組織においてp53の上昇と共にセマフォリン3Eとその受容体であるプレキシンド1の発現が著明に亢進した。脂肪組織においてセマフォリン3E-プレキシンド1経路を抑制すると脂肪炎症や全身のインスリン抵抗性は改善し、セマフォリン3Eを過剰発現すると脂肪炎症とインスリン抵抗性が惹起された。詳細な検証を行った結果、セマフォリン3Eはプレキシンド1を発現する炎症性マクロファージに対して化学遊走因子として作用することがわかった。脂肪組織のp53発現を抑制すること、およびセマフォリン3Eを全身で欠失させると、セマフォリン3Eの発現低下とともに脂肪炎症や全身のインスリン抵抗性が改善した。このように脂肪組織におけるp53シグナルを介した細胞老化は肥満や糖尿病、脂肪炎症、インスリン抵抗性(高インスリン血症)の病態に中心的な役割を果たすと考えられ、p53-セマフォ

リン 3E- プレキシン D1 シグナル経路の抑制は、糖尿病治療にとって重要な概念であると考えられる (9, 11)。

肥満ストレスに伴う褐色脂肪組織の「白色化」の病的意義

褐色脂肪組織は当初熱産生器官として考えられていたが、活発な代謝臓器であることが最近明らかとなり、全身の代謝を制御しうる可能性を秘めた臓器として注目されている。褐色脂肪はヒトの場合主に乳幼児に存在し、成人では消失すると考えられていたが、2009年のNEJM誌で成人にも存在することが報告され、老化や肥満に伴い褐色脂肪機能が低下することも報告された(20)。褐色脂肪組織は体重あたりの重量は低いものの、循環血液中の脂質や糖を取り込み処理する能力は莫大であることがマウスで示されている (21, 22)。健康ボランティアによる研究においても、毎日2時間17℃の環境下で6週間寒冷刺激を与えることで褐色脂肪の活性が上昇し、観察期間内では体重に差は見られないものの脂肪重量が低下することも示されている (23)。これらの結果はマウスのみならずヒトにおいても褐色脂肪が全身の代謝を制御しうる可能性を示す大変重要且つ興味深い報告である。ヒトで肥満により褐色脂肪機能が低下する機序は長い間不明であったが、肥満ストレスに伴い褐色脂肪組織が低酸素状態になることで機能不全に陥ることが肥満モデルマウスにおいて最近明らかになった。野生型マウス (C57BL/6) に高脂肪高シヨ糖食を負荷したところ、褐色脂肪細胞内の脂肪滴が増大し、同時にミトコンドリア数の減少を認めた。病理学的に白色脂肪の様相を呈することから、我々はこれを褐色脂肪組織の「白色化 (whitening)」と命名した。肥満ストレス時には寒冷刺激における熱産生能が低下することから、白色化した褐色脂肪は機能不全に陥っている可能性が示唆された。

血管ネットワークの形成は臓器形態形成と恒常性の維持に不可欠であるが、肥満ストレス下では主要な血管新生因子として知られる血管内皮細胞成長因子 (VEGF-A) の発現レベルが低下し、同時に血管密度の低下が生じ、褐色脂肪組織が低酸素状態に陥っていることがわかった。脂肪組織で遺伝的に *Vegfa* を欠失 (Adipo-*Vegfa* KO マウス) すると、褐色脂肪組織は著明に白色化し、通常食負荷下で全身の糖代謝障害が生じ、寒冷刺激下での熱産生能の低下を認めた。肥満ストレスに伴い白色化した褐色脂肪組織に *Vegfa* を導入すると褐色脂肪組織の「再褐色化」が生じ、熱産生能の改善に加え、全身のインスリン抵抗性の改善を認めることから、この変化は可逆的なものであると考えられる (Fig. 1) (24)。

褐色脂肪における低酸素シグナルの意義

褐色脂肪組織の機能は交感神経シグナルにより活性化されるが、交感神経シグナルの下流で *Vegfa* の発現が正に制御されている。肥満ストレスに伴い褐色脂肪細胞内の脂肪酸が蓄積し、交感神経シグナルが抑制され、*Vegfa* の発現レベルが低下することがわかった。また、低酸素シグナルにより何らかの分子機序により褐色脂肪細胞内の $\beta 1$ と $\beta 3$ アドレナリン受容体の発現が低下し、これにより *Vegfa* の発現が更に低下するという負の循環が存在することがわかった。Adipo-*Vegfa* KO マウスでは白色内臓脂肪組織はそれほど低酸素状態に陥らない一方で、褐色脂肪組織は著明な低酸素状態となるのは特筆すべき点である。白色脂肪細胞と比較して褐色脂肪細胞は代謝的に非常に活発である点がこれほど顕著な表現型の違いとして現れると考えられる。全身のインスリン抵抗性は白色内臓脂肪における慢性炎症が重要であるが、Adipo-*Vegfa* KO マウスでは通常食管理下で内臓脂肪において炎症が生じないにも関わらず、全身のイン

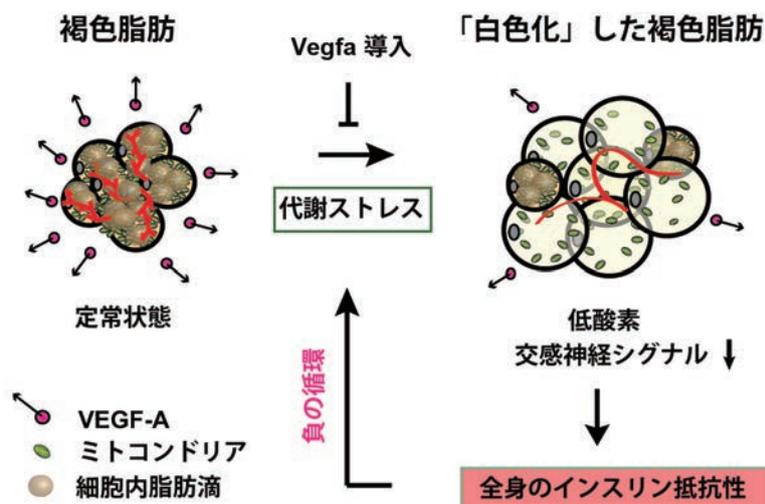


Fig. 1 代謝ストレスに伴う褐色脂肪の白色化の分子機序

代謝ストレス下では、褐色脂肪組織内の VEGF-A の産生が低下し低酸素状態となり、褐色脂肪全を介して全身のインスリン抵抗性が生じ、負の循環を形成する。Vegfa の導入により褐色脂肪の「再褐色化」が生じ、全身の代謝不全が改善する。

スリン抵抗性が惹起されることから、褐色脂肪不全が全身の代謝制御に重要であることが示唆された。

肥満時には褐色脂肪細胞内における脂肪酸の蓄積・交感神経シグナルの低下・*Vegfa* 発現の抑制という経路により、褐色脂肪組織が低酸素状態に陥ることがわかったが、低酸素状態に陥った褐色脂肪細胞内のミトコンドリアでは活性酸素のレベルが上昇し、オートファジー（マイトファジー）反応が誘導されていた。オートファジーが生体の恒常性維持に不可欠なメカニズムであることは疑いの余地はないが、ストレス下のオートファジーの意義は依然として議論の余地がある。肥満ストレス・低酸素刺激を介して誘導される褐色脂肪組織内のオートファジー反応は、不全状態に陥ったミトコンドリアを細胞内からクリアランスする生体防御的機構と考えられるが、持続的なオートファジー反応によりミトコンドリアが減少し続けると、褐色脂肪細胞内代謝の過度の抑制を介して褐色脂肪細胞が機能不全に陥り、組織の「白色化」と全身の代謝異常が生じるものと考えられる (24)。

心不全における白色脂肪老化の意義

慢性心不全患者では全身のインスリン抵抗性が生じることは以前より報告されていたが、その詳細な分子機序と病的意義に関してはわかっていなかった。最近我々は、内臓脂肪において慢性炎症が生じることで全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が生じ、心不全の病態が増悪することを明らかにした。野生型マウス（C57BL/6N^{Cr}）に横行大動脈縮窄術を用いて左室圧負荷心不全モデルを作成したところ、慢性期（術後6週間）には全身のインスリン抵抗性が惹起された。内臓脂肪組織ではマクロファージを主体とする炎症細胞浸潤を認め、炎症性サイトカインの産生が高値となり、心不全により内臓脂肪で慢性炎症が生じることがわかった。心不全時の内臓脂肪組織では p53 レベルが上昇し、脂肪細胞で p53 を欠失させると脂肪炎症と全身のインスリン抵抗性が改善することから、p53 を介した細胞老化により慢性炎症が惹起されると考えられる。また詳細な機序を検討した結果、左室圧負荷時には交感神経シグナルの亢進・過剰な脂肪融解・活性酸素の産生・DNA 損傷・p53-NF- κ B 経路の活性化というシグナル経路により内臓脂肪炎症が生じることがわかった。p53 経路や、NF- κ B 経路を抑制することで内臓脂肪炎症を抑制すると全身のインスリン抵抗性が改善し、心機能が改善することから、心不全時に惹起される全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）により心不全が増悪すると考えられる (10, 25)。

心不全における心臓の過剰なインスリンシグナルの意義

次なる問いは全身のインスリン抵抗性が生じると、何故心不全が進行するのかという点である。インスリンシグナルの抑制は寿命延長効果があることが複数の実験モデルで示されているが、圧負荷時に生じる心筋組織における過剰なインスリンシグナルは病的肥大と心臓リモデリングを促進し、心不全の病態を増悪することがわかっている。心筋組織特異的にインスリン受容体を完全

に欠失すると（Homozygous CIRKO マウス）、心臓のサイズは小さくなり、心収縮能が低下すること、インスリンシグナルの下流に存在する Akt を短期間活性化すると虚血再灌流モデルでアポトーシスを抑制し心保護作用があることから、長い間インスリンシグナルは心臓の形成、および恒常性維持に重要と考えられてきた (26)。その一方で、ショウジョウバエでインスリンシグナルを適度に抑制すると年齢依存的に生じる心不全が抑制されることや、マウスで Akt を恒常的に活性化すると病的肥大を伴う心機能低下が生じることもわかっている (27, 28)。心臓に持続的な圧負荷がかかると心筋細胞肥大が生じるが、心不全代償期では心筋組織内で血管新生が生じることで心不全への移行が抑制される。心不全非代償期には心筋組織内で p53 が蓄積し血管新生を抑制することで心筋細胞・血管数ミスマッチが生じ、心筋組織が低酸素状態になることで心不全が発症、進行することがわかっている (29)。圧負荷時に心筋細胞肥大を引き起こす分子機序は複数報告されているが、先日我々は圧負荷時に心筋組織内のインスリンシグナルが過剰に活性化することで心筋細胞肥大が生じ、心不全が発症・増悪することを明らかにした。上述のごとく、心不全時には全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が生じるが、脂肪や肝臓においてインスリンシグナルが入りにくくなる一方で、心臓ではインスリンシグナルが入り続けることもわかった (10, 25)。心臓に伸展刺激が加わると何らかの機序によりインスリン非依存的に心臓のインスリンシグナルが亢進することに加え、慢性期には全身のインスリン抵抗性が生じ、高インスリン血症を介して心臓のインスリンシグナルが亢進することがわかった。インスリン受容体のヘテロ接合体ノックアウトマウス（Heterozygous CIRKO マウス）や、下流に存在する Akt を遺伝的に抑制したマウス（Heterozygous Akt KO mouse）に圧負荷モデルを作成すると、心筋細胞肥大が軽減し、心筋組織内の低酸素が改善し心機能低下が抑制された。これらの報告により、インスリンシグナルは生理的心肥大に不可欠なシグナルである一方、過剰なシグナルは病的肥大を促進することが明らかとなった (25)。心不全時に生じる脂肪炎症が全身のインスリン抵抗性を惹起する病的意義は、高インスリン血症を介して心臓のインスリンシグナルが上昇し、病的肥大を形成する点にあると考えられる。心不全時に生じる全身の糖代謝障害や、糖尿病に合併した心不全治療における血糖コントロールは、インスリン抵抗性改善薬を用いる等、できるだけ血中のインスリン濃度を上昇させないで行うことが心保護という観点から望ましいと考えられる。

まとめ

心不全や肥満、糖尿病といった老化疾患の病態に、細胞レベルでの老化が重要であることがわかってきた。細胞老化の中心的な制御分子である p53 を介した内臓脂肪炎症により全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が生じ、これらの病態が増悪するという共通分子基盤が存在することも明らかとなった (Fig. 2)。褐色脂肪

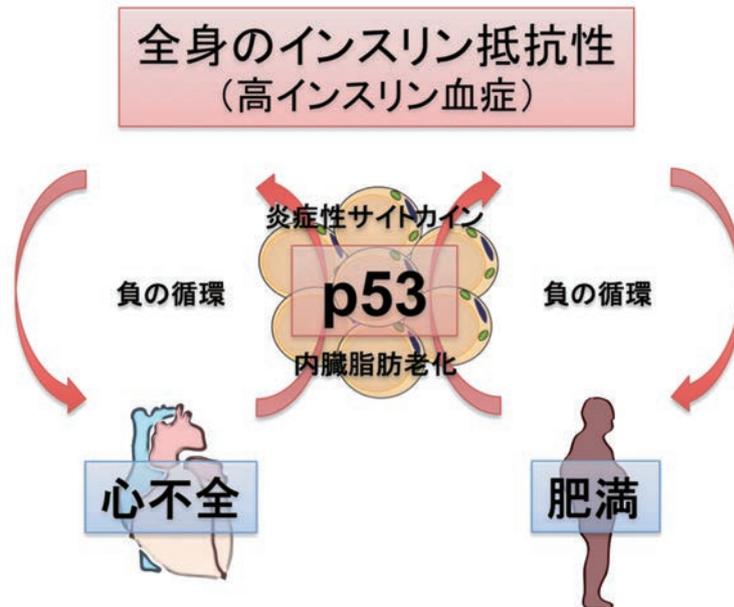


Fig. 2 心不全や肥満における全身のインスリン抵抗性発症機序
心不全や肥満に伴い、p53 シグナル経路を介して内臓脂肪老化が生じ、炎症性サイトカイン産生により全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が生じる。全身の代謝異常を介して心不全や肥満の病態が増悪するという負の循環を形成する。

組織の「白色化」と機能不全により肥満における全身の代謝不全が増悪することもわかった。褐色脂肪組織における老化シグナルの意義や、心不全の病態における褐色脂肪の役割は未だわかっておらず、解析の結果が待たれる。白色脂肪や褐色脂肪の恒常性制御を図ることで、老化疾患に対する次世代の治療法を創出できる可能性が高い。

参考文献

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, and Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153 (6) :1194-217.
2. Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, Oldham S, Stocker H, Hafen E, Leivers SJ, and Partridge L. Extension of life-span by loss of CHICO, a Drosophila insulin receptor substrate protein. *Science*. 2001;292 (5514) :104-6.
3. Blüher M, Kahn BB, and Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*. 2003;299 (5606) :572-4.
4. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325 (5937) :201-4.
5. Finkel T. The metabolic regulation of aging. *Nat Med*. 2015;21 (12) :1416-23.
6. Rubinsztein DC, Marino G, and Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146 (5) :682-95.
7. Tchkonian T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, and Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013;123 (3) :966-72.
8. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Munoz DP, Raza SR, Freund A, Campeau E, Davalos AR, and Campisi J. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*. 2009;11 (8) :973-9.
9. Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, and Minamino T. DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab*. 2014;20 (6) :967-77.
10. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, et al. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab*. 2012;15 (1) :51-64.
11. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, and Minamino T. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*. 2013;18 (4) :491-504.
12. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance.

- Nat Med.* 2009;15 (9) :1082-7.
13. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509 (7501) :439-46.
 14. Childs BG, Durik M, Baker DJ, and van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med.* 2015;21 (12) :1424-35.
 15. Hotamisligil GS, Shargill NS, and Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259 (5091) :87-91.
 16. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, and Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews Immunology.* 2011;11 (2) :85-97.
 17. Johnson AM, and Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell.* 2013;152 (4) :673-84.
 18. Osborn O, and Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012;18 (3) :363-74.
 19. Samuel VT, and Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148 (5) :852-71.
 20. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360 (15) :1509-17.
 21. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med.* 2010;17 (2) :200-5.
 22. Nedergaard J, and Cannon B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metab.* 2010;11 (4) :268-72.
 23. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, and Saito M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest.* 2013;123 (8) :3404-8.
 24. Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, Maruyama S, and Walsh K. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest.* 2014;124 (5) :2099-112.
 25. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest.* 2010;120 (5) :1506-14.
 26. Belke DD, Betuing S, Tuttle MJ, Graveleau C, Young ME, Pham M, Zhang D, Cooksey RC, McClain DA, Litwin SE, et al. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest.* 2002;109 (5) :629-39.
 27. Wessells RJ, Fitzgerald E, Cypser JR, Tatar M, and Bodmer R. Insulin regulation of heart function in aging fruit flies. *Nature genetics.* 2004;36 (12) :1275-81.
 28. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, Colucci WS, and Walsh K. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *The Journal of clinical investigation.* 2005;115 (8) :2108-18.
 29. Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, Akazawa H, Tateno K, Kayama Y, Harada M, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature.* 2007;446 (7134) :444-8.

The role of adipose dysfunction in age related disorders.

Ippei Shimizu, Yoko Yoshida, Tohru Minamino

Department of Cardiovascular Biology and Medicine

Division of Molecular Aging and Cell Biology

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan

Abstract

Accumulating evidence indicates the roles of cellular senescence in the progression of pathologies in obesity/diabetes and heart failure. In obesity and heart failure murine models, p53 level increased in the visceral fat and was causal for the development of adipose inflammation and systemic insulin resistance (hyperinsulinemia), and this promoted pathologies in both models. Brown adipose tissue (BAT) was initially characterized as a thermogenic organ and now well described as a metabolically active organ that has a potential to regulate systemic metabolism. Recently, metabolic stress was shown to induce the whitening of BAT and contribute for the development of systemic metabolic disorder in a murine obese model. Maintenance of adipose homeostasis is crucial for metabolic health and the suppression of pathologies in obesity/diabetes and heart failure.

Keywords: p53, cellular senescence, adipose aging, BAT whitening, systemic insulin resistance