

特 集／肥 満 症：最 新 の 治 療

肥 満 と 脳 科 学

山 崎 聡^{①②} 尾 形 絵 美^②
島 袋 充 生^② 益 崎 裕 章^①

は じ め に

「肥満者の脳は変調している。」近年注目されている「脳の変調」とは、従来常識とされてきた肥満による動脈硬化がもたらす脳卒中に由来するような広範囲な神経脱落がもたらす病態を指すのではなく、肥満による脳内分子の変化が脳内ネットワークを攪乱し脳機能が変調してしまう病態を意味する。例えば肥満者では脳内報酬系で重要な役割を果たす脳線条体領域の2型ドパミン受容体(D2R)の活動が低下する。fMRIを用いた臨床研究において動物性脂肪の過剰摂取で肥満した患者では食事後の線条体の活性化(血流増加)が消失し、ドパミン受容体シグナルが低下する。脳内報酬系でドパミン受容体の発現レベルが低下すれば食事による満足を脳が感じにくくなることが予想される¹⁾。

当然、脳の変調は肥満を引き起こす。動物実験においてレンチウイルスを用いてラットの脳線条体のD2Rの発現を強制的に減少させると、過食するようになり肥満になる。この肥満はさらなる線条体D2Rの発現を減少させる。この肥満と脳の変調の悪循環は、肥満のエスカレーションを脳科学的に捉えた憂うべき光景である。

さらに肥満がもたらす脳の変調は悪循環を増幅させながら脳機能の重要な要素である記憶の形成や維持にも悪影響を及ぼす。肥満は認知症のリスク因子であり、動脈硬化に起因する脳血管障害型の認知症並びにアルツハイマー型認知症の発症率を上昇させる。肥満は抑うつ²⁾の病態形成にも関連する。肥満が脳に及ぼす影響は個

人の生活を変貌させ、社会に大きな損失を与える。肥満が世界経済に及ぼす損失額は1年間に236兆円にのぼり喫煙や戦争に次いで3番目に大きいといわれる。236兆円という数字は日本の国家予算が年間100兆円、税収は60兆円であることを鑑みると数ヵ国分のビッグ予算が毎年喪失していることが想像される。このような現状を踏まえて肥満が脳にもたらす影響とその機序及びその治療戦略が注目されている。そこで本稿では肥満と脳のインターアクションについて以下の5つに分けて概説し肥満と脳科学の現状について紹介する(表)。

I. 脳の変調は肥満をもたらす

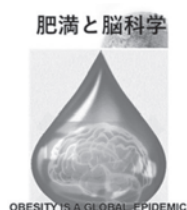
1. 報酬系の機能不全は過食をもたらす

食事は脳内報酬系に作用して快楽を与えてくれる。この報酬系は腹側被蓋野におけるドパミンの放出に始まり食事を美味しく楽しくする。しかしながら報酬系の変調に伴い報酬刺激が得られにくくなると報酬刺激を求めて食事量が増え過食するようになる。この異常な食行動は身体のエネルギー出納における恒常性維持機構ではなく快楽過食の機序に基づいている。脳の変調は食行動を偏倚させる。

例えばラットを用いた動物実験において、

表 肥 満 と 脳 科 学

- I. 脳の変調は肥満をもたらす
- II. 肥満は脳を変調させる
- III. 脳の変調と肥満の悪循環
(Brain-Obesity-Circle)
- IV. 肥満と脳疾患(脳梗塞・
認知症・抑うつ)
- V. 脳科学を見据えた肥満の治
療戦略と新知見



①琉球大学内分泌代謝・血液・膠原病内科
②福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科学

胎生期に母親がジャンクフードを食べているとその仔はドパミンシグナル系に属する μ -オピオイド受容体やDAT (dopamine active transporter) の腹側被蓋野における遺伝子発現が高くなり報酬刺激が強くなることから、幼少期はジャンクフードを求めるように過食が誘導され肥満する。続いて成獣期になると、ジャンクフードの過剰摂取により μ -オピオイド受容体やDAT 遺伝子の発現が低下し報酬刺激が得られなくなるためにジャンクフードへの依存が強くなる²⁾。これが腹側被蓋野における報酬系の変調が食行動に及ぼす影響とその機序である。加えて、腹側被蓋野の変調以外の機序として脳線条体領域の分子変化が挙げられる。レンチウイルスを用いてマウスの脳線条体領域のD2Rの発現を減少させると高脂肪食を過食ようになる。この機序を支持するように高脂肪餌を過食する肥満マウスにおいてDNA メチル化阻害剤 5-aza-2'-deoxycytidine を用いてエピジェネティクスを考慮した介入を行いD2Rの発現を上昇させると、高脂肪餌の摂取量は減少し快楽過食が是正される。ヒト臨床試験においてはD2R アンタゴニストである抗精神病薬を用いるとfMRIにおける報酬系活性の低下が確認され、このfMRIの報酬活性の抑制が強いほど体重が増加することが示され、fMRIにおける報酬系活性低下は体重増加の予測因子であることが報告されている³⁾。

2. 食嗜好性 (炭水化物と脂肪の食べ分け) を決定する神経細胞の発見

近年、マウスの視床下部の室傍核 (PVH) においてCRHニューロンの神経活動を持続的に活性化または抑制させると食嗜好性が変化すること (炭水化物食と脂肪食の選択が変わる) が報告された。この神経細胞は視床下部に存在し、絶食によって活性化し炭水化物の摂食を促進することで絶食がもたらした体内の代謝の変化を速やかに正常化する役割を担っている。併せて、動物性脂肪による肥満マウスでは絶食時においてこのCRHニューロンが活性化しないことが明らかになった。この発見は身体の恒常性維持機構に基づく食行動の新しい機序を示しており、肥満症・2型糖尿病患者における食行動改善や抗肥満薬の開発における有望なターゲットとして注目される⁴⁾。

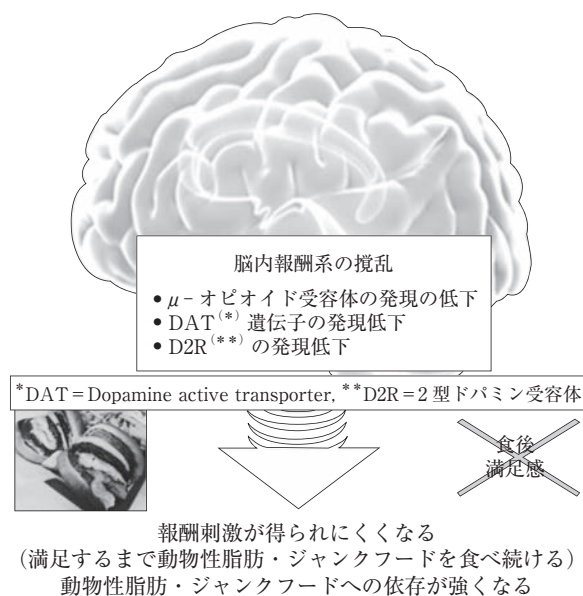


図 1 報酬系の変調がもたらす高脂肪食の過食

II. 肥満は脳を変調させる

1. 肥満は脳線条体におけるD2Rの活動を低下させる

肥満者では脳線条体におけるD2Rの活動低下が認められる。fMRIを用いた臨床研究において動物性脂肪の過剰摂取で肥満した患者では食事後の線条体の活性化が消失しており、ドパミン受容体シグナルが低下していることが示唆されている¹⁾。この臨床結果を支持するように、動物実験において高脂肪食給餌マウスの線条体ではD2Rプロモーター領域におけるメチル化の亢進とそれに伴うD2R遺伝子・タンパク発現の低下が確認された。この機序はDNAメチル化阻害薬 (5-aza-2'-deoxycytidine) の投与によりD2Rのプロモーター領域におけるDNA高メチル化やD2R発現レベルが正常化されると高脂肪食に対する嗜好性が軽減することから、高脂肪食による報酬系機能の低下にエピゲノムが関与していることが明らかになった²⁾。このように肥満はD2Rの活動を低下させる。

2. 肥満は視床下部の慢性炎症や細胞ストレスを引き起こす

肥満モデル動物の視床下部ではERストレスの亢進によりレプチン抵抗性が惹起され、摂食抑制作用が減弱している。肥満に伴って上昇する視床下部のERストレスは摂食抑制効果の減弱だけでなく高脂肪食に対する嗜好性を亢進

させる²⁾。視床下部における摂食調節に関する情報は、オレキシニューロンや melanin-concentrating hormone (MCH) ニューロンなど複数のニューロンにより腹側被蓋野におけるドパミンニューロンの活性化を介して報酬系に伝えられる。レプチンは腹側被蓋野におけるドパミンニューロンの活性を抑制することも重要である。視床下部において ER ストレスによりレプチン抵抗性が惹起されると血中のレプチン濃度が上昇することから、肥満に伴って上昇する視床下部の ER ストレスがレプチンを介して報酬系の閾値を上昇させる（摂食に伴う満足や快感を感じにくくなる）メカニズムが肥満症の新たな脳内病態として注目されている²⁾。このように、動物性脂肪の過剰摂取は、視床下部の慢性炎症や細胞ストレス（小胞体ストレスや酸化ストレスなど）を惹起しメタボリックハンガー調節系を容易に攪乱する¹⁾。

3. 脳におけるインスリンシグナルとインスリンアクション

膵臓から分泌されるインスリンは骨格筋や肝臓や脂肪組織等様々な臓器で作用し脳・中枢神経においてもインスリン受容体 (IR) を介して多彩な中枢神経システムを制御している。IR は脳の視床下部、海馬、小脳、大脳皮質等、幅広く分布し、それぞれエネルギー代謝の制御、運動機能の制御、記憶の制御、情動・認知機能の制御を担う。例えば、脳特異的に IR に対するアンチヌクレオチドをマウス脳室内に投与し脳特異的に IR 発現量を抑制すると過食が誘導され肥満する。神経細胞特異的インスリン受容体 (IR) 欠損マウス (NIRKO) では、体重増加 (雄雌)、摂食量の増加 (雌)、インスリン抵抗性 (雌) を示し精細管形成不全 (雄) と胞状卵胞数の減少 (雌) に伴う不妊を来し摂食行動・体重・生殖能力の異常を来す。

加えて脳におけるインスリンアクションは作用部位によって多様で特異性がある。例えば視床下部においてインスリンは弓状核に存在する食欲抑制ニューロンである POMC ニューロンを活性化し、同時に食欲亢進ニューロンである NPY/AgRP ニューロンを抑制し摂食を抑える。この弓状核におけるインスリンアクションは抗肥満効果をもつ。対照的に満腹中枢とされる腹内側核 (VMH) において IR の発現を抑制させ

るとレプチン感受性が増強し、高脂肪食の摂食量の減少と体重増加の抑制が観察される。また自発活動を担う外側野 (LH) の IR 発現を LH 特異的に減少させると運動量が回復しインスリン抵抗性が改善する。これらの VMH や LH におけるインスリンアクションはむしろ減弱することで抗肥満効果をもつ。脳内インスリンアクションは作用する脳領域によって異なり、肥満を誘導する機序と抗肥満効果を示す機序を同時に調節している。

脳内インスリン作用と報酬系については、報酬系ドパミンニューロンの起始部である腹側被蓋野 (VTA) はインスリンによって約50%の神経が発火する。ドパミン放出を担うチロシン水酸化酵素 (TH) をもつニューロンの IR を特異的に欠損させると摂食量は低下し体重は増加する。つまりインスリンシグナルによる報酬系活性を抑制してしまうと、報酬刺激が得られなくなり摂取量が増大し肥満が誘導されてしまう。

さらには脳の構成は、ニューロン、マイクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、細血管や毛細血管の5つが主要であるが、IR はニューロンだけでなく他の細胞にも分布している。つまりニューロン以外の細胞においてもインスリンは作用している。例えば視床下部におけるアストロサイト (ニューロンの支持細胞) 特異的に IR を欠損させると視床下部による摂食抑制作用は減弱し摂食量が増加し肥満が亢進する。このようにインスリンがターゲットとする脳の部位や神経や細胞の種類は実に多彩であり、多様な機構を同時に調整している。インスリンが魅せる糖代謝と脳内分子機構の相互作用のダイナミズムである⁵⁾。

4. 肥満と消化管ホルモン

GLP-1 や peptide YY (PYY) やコレシストキニン (CCK) などの消化管ホルモンは視床下部に作用する代表的な食欲抑制ホルモンである。近年、広まりつつある肥満外科手術においては、手術後に消化管内分泌細胞に発現する G 蛋白共役7回膜貫通型受容体 (GPCR) 型脂肪酸受容体シグナルを介して GLP-1 や PYY などの消化管ホルモンの分泌を誘導され、中枢神経系に作用して摂食抑制効果を発揮する⁶⁾。

5. 肥満と脳腸関連

善玉腸内細菌群による発酵により短鎖脂肪酸、

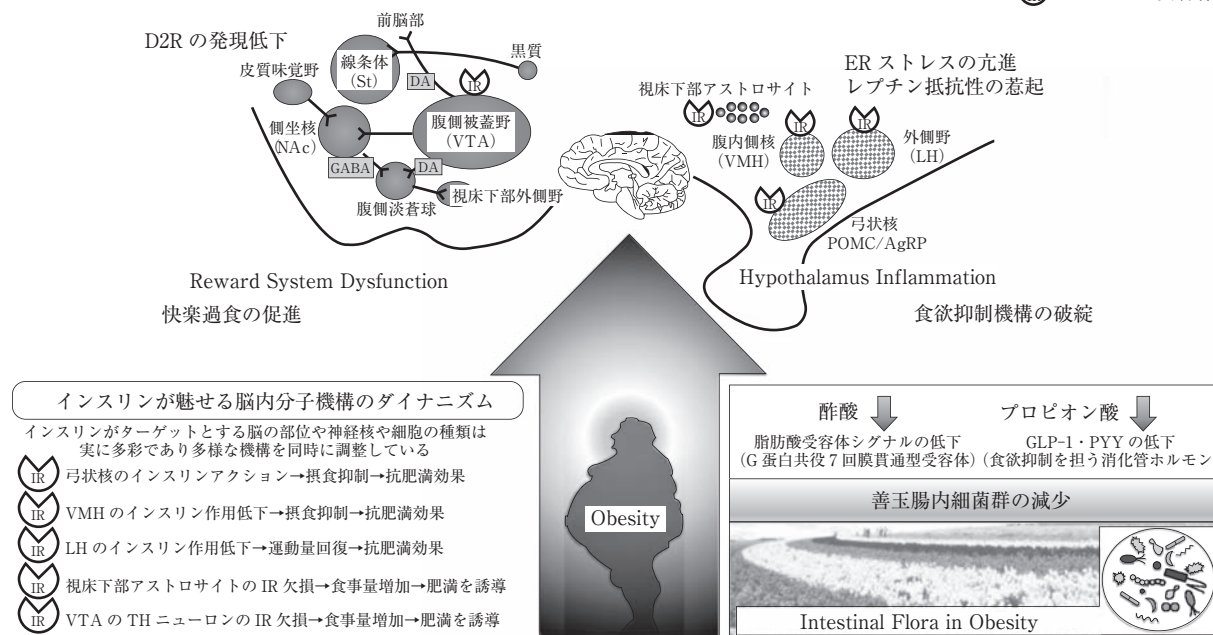
 インスリン受容体


図 2 肥満は脳の変調をもたらす

アミノ酸をはじめとする代謝産物が産生され、多彩な健康増進効果が発揮される。例えば、発酵で産生される酢酸は、脳に作用して食欲を低下させ、神経新生を促す効果がある⁶⁾。この機序には酢酸をリガンドとする脂肪酸受容体〔G 蛋白共役 7 回膜貫通型受容体 (GPCR)；GPR41, GPR43〕の作用やゲノム修飾に関わるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を抑制する作用 (エピゲノム) など、複雑なメカニズムが関わっている。さらにプロピオン酸は GPR43などを介して制御性 T 細胞 (Treg) の機能を高め、PYY や GLP-1 などの消化管ホルモンの分泌を促進する。このように、腸内細菌は PYY, GLP-1, レプチン, グレリンなどの消化管ホルモンの分泌を変化させ、視床下部を介して食欲を変化させるインパクトをもつ⁷⁾。

肥満者では腸内フローラのバランス異常が効率に認められる。肥満者由来の糞便移植は無菌マウスやヒトを肥満させることが報告されている。肥満の人間、肥満のマウス、いずれにおいても、腸内フローラのなかでは Bacteroides 門 (B) に属する細菌が減少し、反対に Firmicutes 門 (F) の細菌が増加しており、その後、B/F 比が肥満の病態や肥満感受性を知る指標の一つとして汎用されるようになった。Bacteroides 門の細菌は総合的效果として肥満や糖尿病を防

御・改善する方向に働き、Firmicutes 門に属する細菌は増悪因子として働いており、実際、B/F 比は食事療法や減量治療によって上昇する⁶⁾。さらに近年、肥満外科手術後の腸内細菌の変化について報告され、その報告において肥満外科手術後は、B/F 比が上昇し、LPS, CRP, IL-6 に代表される一連の炎症性物質の血中濃度が有意に低下することが解明された。多糖類は肥満外科手術後に増加する腸内細菌群の発酵によって短鎖脂肪酸に変換され、上述の種々の GPCR 型脂肪酸受容体シグナルを介して多方面から脳に作用し食欲調節機構を介して抗肥満効果に寄与する。

Ⅲ. 脳の変調と肥満の悪循環 (Brain-Obesity-Circle)

「Ⅰ. 脳の変調は肥満をもたらす」とことと「Ⅱ. 肥満は脳を変調させる」ことから、肥満と脳変調は悪循環 (Vicious Circle) する。この悪循環が加速すれば肥満はエスカレーションする。

Ⅳ. 肥満と脳疾患 (脳梗塞・認知症・抑うつ)

脳卒中の発症率が肥満度の増加とともに上昇することを示す報告が多数存在する。特に脳梗塞が肥満で増えるとする報告は多い。一方で脳

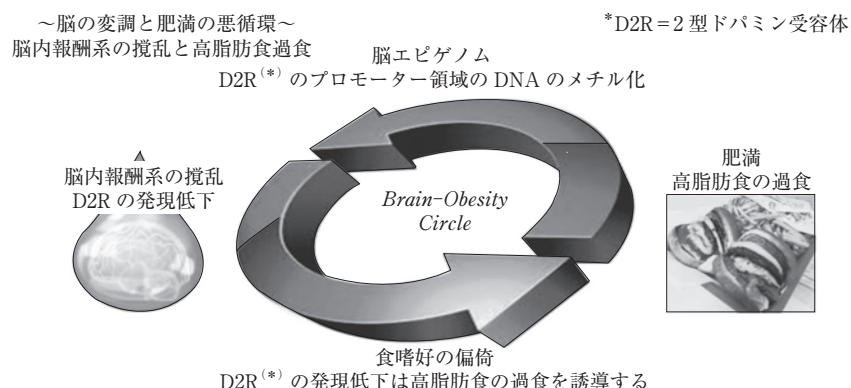


図 3 肥満と脳変調の悪循環 (Vicious Circle)

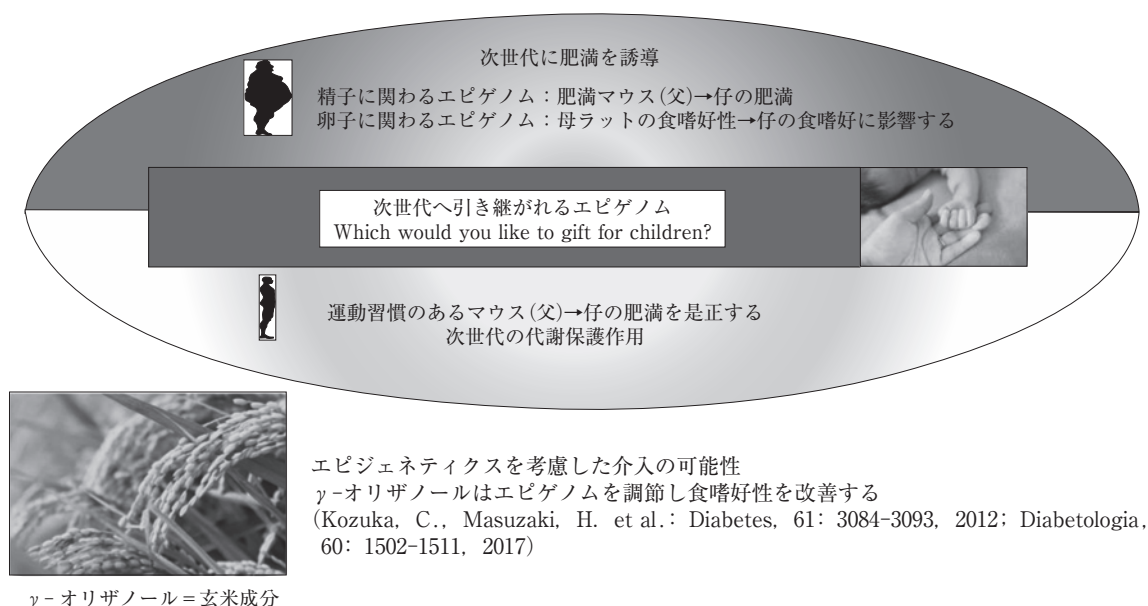


図 4 エビジェネティクスを考慮した肥満の治療戦略

出血の発症と肥満との関係についてはその報告内容は有意な正相関、逆相関、Jカーブ等と論文によって一致しない⁸⁾。

認知症についてはアルツハイマー型認知症患者の小脳皮質では Insulin receptor substate 1 (IRS1) の pSer616 や pSre636/639 が亢進していることが報告されている。この IRS1 の Serリン酸化はインスリンシグナルを抑制していることから、小脳皮質のインスリン抵抗性とアルツハイマー型認知症の関連が示唆された。この現象を支持するようにアルツハイマー型認知症患者にインスリン経鼻投与(4ヵ月間)を行うと認知機能は改善した。興味深いことに末梢インスリン濃度や血糖値は変化しておらず血糖管

理とは独立したインスリンの認知機能改善効果が明らかとなった。その他にも2型糖尿病患者に2ヵ月間のインスリン経鼻吸入による単語記銘力の上昇と「うつ」スコアの改善効果が報告され、脳内インスリンアクションと脳機能の関連及び肥満と脳インスリン抵抗性の関連に一層の注目が集まっている。

V. 脳科学を見据えた肥満の治療戦略と新知見

ゲノム修飾(エビジェネティクス)とはDNAの塩基配列の変化を伴わずに遺伝子の発現を制御する機構であり、食欲・エネルギー代謝に関わる遺伝子群がゲノム修飾のターゲットとなっ

ていることに加え、精子や卵子の遺伝子群に生じたゲノム修飾変化までもが次世代へ継承されることが明らかになってきている。マウスを用いた私達の研究からは高動物性脂肪食が脳内報酬系に高発現しているドパミン受容体プロモーター領域のDNAメチル化亢進を介してドパミン受容体の発現低下を招き、動物性脂肪依存に陥るメカニズムが明らかになった。興味深いことに本研究において5-aza-2'-deoxycytidine（メチル化を阻害しエピゲノムを改善する）を用いると食行動の偏倚が改善することが解明され、玄米成分である γ -オリザノールが脳内エピゲノムを調節して同様に食行動の偏倚を改善することが発見された。さらに近年、肥満や食行動が次世代に及ぼす影響が解明された。父親マウスの肥満がエピゲノムを介して仔に肥満をもたらすこと、父親マウスの運動が仔の肥満を是正しうること、母親ラットの食の嗜好性が仔に受け継がれること等、精子及び卵子に関わるエピゲノムが報告され、生活習慣病はその個体だけでなく次世代にのりうつることが示唆されている。これらの新知見や現状を踏まえて脳内エピ

ゲノムが食嗜好の変化や次世代の肥満・糖尿病予防・改善のターゲットになる可能性やBrain-Obesity-Circle（脳の変調と肥満の悪循環）に対するエピジェネティクスを考慮した介入の検証が期待される。

文 献

- 1) 益崎裕章, 小塚智沙代, 島袋充生: 肥満症診療における報酬系の役割と病的意義. 実験医学, 34: 110-114, 2016.
- 2) 小塚智沙代, 益崎裕章: 脂質に対する嗜好性と脳内報酬系エピゲノム. 肥満研究, 24: 67-71, 2018.
- 3) Nielsen, M. Ø. et al.: Striatal Reward Activity and Antipsychotic-Associated Weight Change in Patients With Schizophrenia Undergoing Initial Treatment. JAMA Psychiatry, 73: 121-128, 2016.
- 4) 岡本土毅, 與那嶺正人, 益崎裕章ほか: 炭水化物に対する嗜好性をめぐる脳科学の進歩と肥満症診療への応用 - AMP キナーゼ反応性 CRH ニューロンは炭水化物と脂肪の食べ分けを決定する -. 肥満研究, 24: 60-66, 2018.
- 5) Kullmann, S. et al.: Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. Physiol Rev, 96: 1169-1209, 2016.
- 6) 益崎裕章, 尾形絵美, 山崎聡ほか: 脳腸連関と生活習慣病. アンチ・エイジング医学 - 日本抗加齢医学会雑誌, 14: 821-831, 2018.
- 7) Torres-Fuentes, C. et al.: The microbiota-gut-brain axis in obesity. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2: 747-756, 2017.
- 8) 日本肥満学会: 肥満症診療ガイドライン2016.