

# 沖縄発：未来を託す子供たちに私たちが今、出来ること —分子栄養学と脳科学からのアプローチ—

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）教授 益崎 裕章

## はじめに

かつて世界に冠たる健康長寿を誇った沖縄県は、現在、肥満症や糖尿病が蔓延し、65歳までに死亡する割合や腎不全に対する血液透析の導入率は全国トップレベルです。身体に悪いと理屈ではわかっていても、食べ過ぎ、運動不足、不規則生活から脱却できないのはなぜでしょう？ 私たちは生活習慣病の発症基盤にある“脳機能の異常”に注目し、脳科学と分子栄養学を用いて質の高い健康長寿社会の実現、科学的な根拠に基づいた食育の樹立を目指す研究に取り組んでいます。たとえば、動物性脂肪の過剰摂取は脳をハッキングし、自らが必要とするエネルギー量や栄養成分を判断できない『満足できない脳』に変えてしまいます<sup>1)</sup>。同時に、運動欲求を低下させ、ますます太りやすくさせます。さらには、腸内フローラのバランスを変容させ、いっそう肥満や糖尿病を起こしやすい体質に変えてしまいます。

良くない生活習慣によってハイジャックされた脳の機能を正常化するヒントは日常の食生活にあります。We are what we eat. まさに、食べているものが私たちであり、食べているものによって行動パターンや性格まで影響を受けることが明らか

かになってきました。たとえば、玄米（米ぬか）の中に高濃度に含有される機能成分、 $\gamma$ -オリザノールを肥満マウスに与えると、脳の食欲調節センター、視床下部に作用して脳のストレスを緩和し、脂っこい食べ物を欲しがらなくなります。さらに、脳の中で食事の喜びや満足を制御するセンター、報酬系に作用して「満足できない脳」を「足るを知る脳に」変える効果を発揮します（図1）<sup>2,3)</sup>。

日々の生活習慣、特に食事・栄養と運動は私たちの遺伝子の働き方にも大きな影響を与えています（ゲノム修飾、エピゲノミクス）。驚くべきことに、生活習慣病の乱れはゲノム修飾のメカニズムなどを介して精子や卵子の遺伝子群の機能を攪乱し、両親に生じた良くない食生活や運動不足の悪影響が、生まれてくる子供たちにまで波及し、肥満や糖尿病を起こしやすくなる仕組みが明らかになってきています（図2）<sup>4)</sup>。

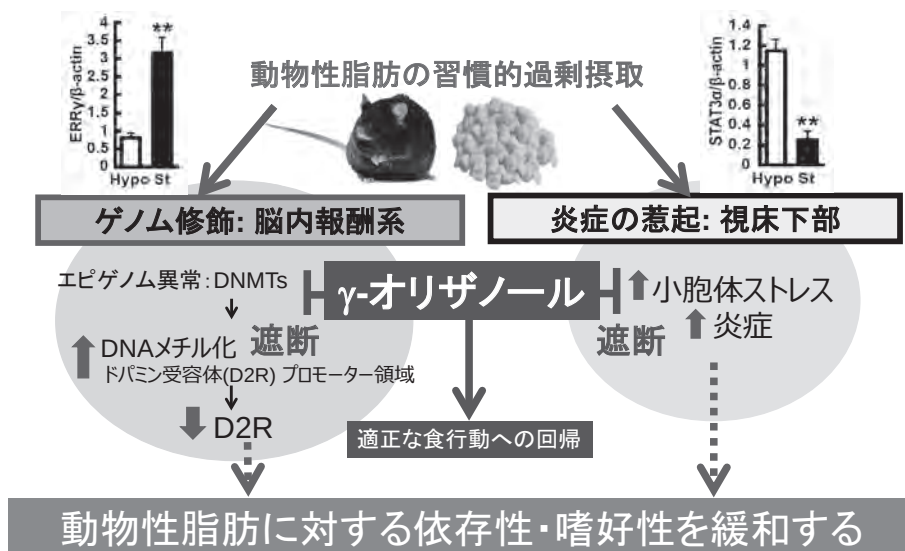
## 沖縄クライシスからの学び

沖縄県は世界屈指の長寿地域として世界的に知られており、現在も百歳以上の長命老人が多く暮らしています。2004年には有名な米国の週刊誌、TIME が沖縄の健康長寿を特集し、“100歳まで健康で長生きしたければ沖縄のライフスタイルに学べ！”という標語がトップを飾りました。しかし、皮肉なことに、この頃から沖縄県の長寿ランキングは下降し始め、2017年、47都道府県別の平均寿命ランキングでは男性が36位、女性が7位にまで後退しました。この驚くべき現実を私たち、琉球大学第二内科が“沖縄クライシス”と命名し、

益崎 裕章（ますぎ ひろあき）、平成元年、京都大学医学部卒業、主研究領域：脳科学・分子栄養学・内分泌代謝病学

本編は平成30年9月16～17日に神奈川県で行われた第32回日本臨床内科医学会での講演を整理、要約したものである。

玄米機能成分  $\gamma$ -オリザノールは 視床下部・脳内報酬系の両方に働きかけて動物性脂肪依存の悪循環を遮断し食行動を改善させる



(Kozuka C, et al : Diabetologia, 60:1502-1511, 2017)

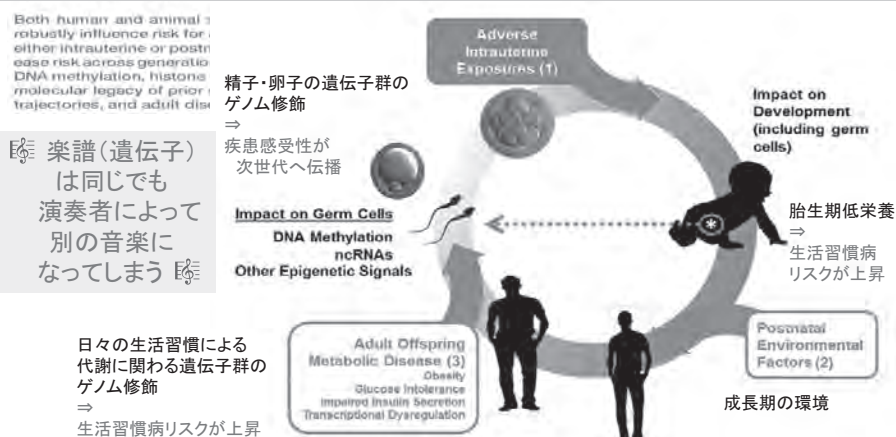
図 1 玄米機能成分,  $\gamma$ -オリザノールの中枢神経系における作用メカニズム

## Cell Metabolism Perspective

### Epigenetic Mechanisms of Transmission of Metabolic Disease across Generations

Vicencia Micheline Sales,<sup>1</sup> Anne C. Ferguson-Smith,<sup>2</sup> and Mary-Elizabeth Patti<sup>1\*</sup>  
<sup>1</sup>Integrative Physiology and Metabolism, Research Division, Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, One Joslin Place, Sixth Floor, Boston, MA 02215, USA

生活習慣病: 環境因子による遺伝子の読み取りパターンの変化(エピゲノム)が関与している



(Mary-Elizabeth Patti, et al : Cell Metabolism, 25: 559-571, 2017)

図 2 ゲノム修飾によるライフステージ関連疾患: 胎生期低栄養, 生活習慣病, 次世代の健康に与えるインパクト

実態解明と啓発に取り組んできました。沖縄クライシスを招いた要因として、急激な米国型食習慣の普及および各世帯に3台ともいわれる自動車生活の浸透（運動不足）による肥満症や糖尿病などの生活習慣病の急増があげられます。日本で最後の国立大学医学部として琉球大学医学部が新設された1980年当時の80歳台、90歳台の沖縄県民患者の解剖所見によると、大動脈や冠状動脈の粥状動脈硬化や石灰化はほとんど認められず、血管年齢の若々しさに病理医たちが驚嘆した様子が記録されています（岩政輝男ら、長寿の要因；九州大学出版会、2000年）。1975年当時で65歳以上、すなわち、第2次世界大戦の終結時に35歳以上の沖縄県民の大部分は幼少期より朝、昼、夕の3食ともに“煮イモ”を主食としており、日常的に繊維成分が豊富で極めて低カロリー・低糖質、低脂肪の質素な食事を摂っていたことが記録に残されています。戦前の沖縄地域では白米を常食できたひとは極めて例外的であり、テレビや雑誌で御馴染みの伝統的沖縄料理は実際には王族・富裕層が正月や祝祭などの特別な時にのみ口にできたようです。1970年代の沖縄県では糖尿病による死亡率全国ランキングで男女ともに47位（最上位）でしたが21世紀に入ると男女揃って1位（最下位）の時期が続きました。戦後の米軍統治下、アメリカ型食の流入によって沖縄県民は戦前のスローライフから一気に高脂肪・高糖質の食環境に曝されることになりました。戦後の沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は常に全国平均よりも5%以上、上回っており、動脈硬化症の温床となる肥満症、糖尿病、脂質異常症の蔓延と平均寿命ランキングの降下が好対照を示しています。

元来、農耕民族であり、動物性脂肪の過剰摂取に適應してこなかった日本人にとって、米国型の高カロリー・運動不足のライフスタイルが生活習慣病を急速に増やしてしまった、ということが沖縄クライシスの教訓です。沖縄クライシスの要因を正しく理解することは、とりもなおさず、健康的な生活習慣を学ぶことです。普段から肥満を起こさない食生活、体重管理を心がけること、自分

に合った適度な運動習慣をもつこと、動物性脂肪の過剰摂取に気を付けることが重要です。最近の私たちの研究から、動物性脂肪にはアルコールやタバコのような強い依存性があり、病みつきになってしまうことが明らかになっています。また、運動不足の生活を続けていると内臓脂肪がたまりやすくなる一方、骨格筋の量や機能が低下して生活習慣病が起りやすくなることも注目されています（サルコペニア肥満）。比重が軽い脂肪組織が増え、一方で、比重が圧倒的に重い骨格筋が減ってしまうと、体重自体はさほど増えていないように見えていても病気を起こしやすい体組成に変わってしまいます。

2004年TIME誌の「沖縄の健康長寿」特集の中では“100歳まで健康で長生きするための沖縄型ライフスタイル”として、(1)白米の摂取量を少な目にする、(2)霜降り（脂身）肉の摂取量を少な目にする、(3)腹八分目の食習慣を励行すること、(4)規則的な運動習慣をもつこと、(5)祖先崇拝や親類縁者、地域住民間のネットワークを重視すること、(6)生き甲斐をもつことという6点が強調されました（図3）。この6カ条は現在も十分に適用すると思われます。実際、沖縄の長寿ランキング全国1位時代を支えてきた後期高齢者の世代には子供の頃から主食として玄米を食べてきた、というひとが少なくありませんし、規則的な運動習慣をもつことは最強の認知症予防法であるという研究結果も出ています。

沖縄クライシスは平均寿命ランキングの凋落に注目した言葉ですが、平均寿命よりもはるかに重要なのは健康寿命です。不自由な入院・介護生活ではなく、自宅で自立して、やりたいことを楽しめる健康的な長寿こそ国民全員が目指すべき目標です。現在、わが国では平均寿命と健康寿命の差が問題となっており、男性で約13年、女性でも9年以上のギャップがあります。平均的日本人は人生最後の10年間を本格的な医療・介護のお世話になっているという現実があります。現在、沖縄県では平均寿命の凋落以上に健康寿命の短縮危機に見舞われており、動脈硬化性疾患やがんによっ



図 3 100 歳まで健康で長生きするための沖縄型ライフスタイル

## Okinawa has long been a world-famous area of longevity

“Classical Okinawa Style”

featured by **TIME** 2004

### Foods

**less white rice, fatless meat  
vegetables, soybeans (tofu), fish  
not overeating**

(Hara Hachibu: 80% fullness)

### Regular Exercise

### Psycho-social Factors

**ancestor worship, female priestesses  
(Yuta), relatives network**

### Reason for Living (Ikigai)

**optimistic view of life**

て 65 歳までに死亡する割合は今も全国トップレベルです。

## 脳科学の進歩が明らかにした動物性脂肪に対する依存性

中枢神経系が担う食欲調節にはホルモン・自律神経を介して末梢組織からもたらされる情報を視床下部が統合することによって発揮される homeostatic な調節機構と食事の喜びや満足、ときには快楽過食を作り出す脳内報酬系による hedonic な調節機構があり、習慣的な動物性脂肪の過剰摂取はその両者の機能に深刻な悪影響を及ぼすことがわかっています<sup>3)</sup>。一連のマウス実験から、動物性脂肪の過剰摂取が脳機能や膵島機能を障害することが知られています。脳に対しては、レプチン抵抗性（視床下部）、小胞体ストレスの亢進（視床下部）、運動欲求の低下（報酬系）、ドパミン受容体の機能低下（報酬系）、マイクログリア炎症（視床下部）などを惹起し、膵島に対しては GLP-1 受容体のダウン・レギュレーションや

DPP4 活性の亢進に伴うインクレチン作用の減弱、ドパミン受容体シグナルの亢進や小胞体ストレスの亢進に伴うグルコース応答性インスリン分泌の低下を引き起こします。また、動物性脂肪は酸化ストレスを産生するキサンチン・オキシダーゼを誘導し、細胞老化や代謝病・血管病を進行・悪化させます（図 4）。

ゲノム修飾（エピゲノミクス）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が次世代へ継承されることも明らかになってきています<sup>4)</sup>。マウスを用いた私たちの研究から、動物性脂肪を多く含んだ餌を与え続けると報酬系に高発現しているドパミン受容体遺伝子のプロモーター領域における DNA メチル化が亢進し、結果と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ています<sup>3)</sup>。また、ラットを用いた研究では、母親の



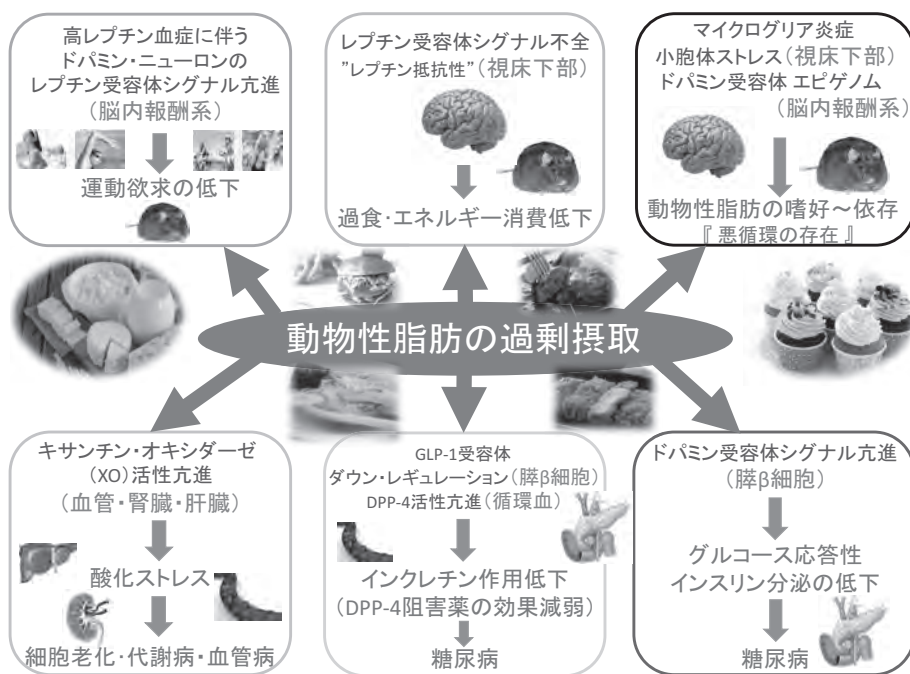


図 4 動物性脂肪の過剰摂取が引き起こす健康障害

食の嗜好性が子供に受け継がれること<sup>5)</sup>，その機序に，やはり，エピゲノムが関与する可能性が示されており，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が注目されています。

## 玄米機能成分 $\gamma$ -オリザノールによる動物性脂肪依存改善の分子メカニズム

玄米とは稲の果実，籾から籾殻のみを取り除いたものであり，「天然の完全食」と呼ばれてきたように食物繊維やビタミン B 群，微量元素，多彩な有効成分をバランス良く，かつ，豊富に含有しています。私たちが沖縄県在住のメタボリックシンドローム男性を対象に実施したクロスオーバー介入試験（玄米食の内臓肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響：BRAVO 研究）により，玄米食が食後の高血糖，高インスリン血症を顕著に抑制し，肥満，糖脂質代謝異常，脂肪肝，血管内皮機能異常が改善することが示されました（図 5）<sup>6)</sup>。米国で行われた疫学研究においても，玄米が白米に比べ

糖尿病の発症リスクを有意に減少させたことが報告されています。

私たちが注目している玄米機能成分  $\gamma$ -オリザノールは 1953 年に土屋，金子らにより米糠から分離抽出された数種のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル化合物で，ウサギを用いた実験から，経口投与された  $\gamma$ -オリザノールは完全体として血液脳関門を通過し，脳に多く分布することが明らかとなっています。当初， $\gamma$ -オリザノールは視床下部におけるカテコールアミン代謝にかかわり，自律神経機能の調節にかかわることが判明したことを踏まえ，「更年期障害」や「過敏性腸症候群」の治療薬として，また，コレステロール吸収抑制，肝コレステロール生合成抑制作用を有することから「脂質異常症治療薬」として古くからわが国で独自に臨床応用されてきました。 $\gamma$ -オリザノールの構造の一部であるフェルラ酸は分子シャペロンとして知られる 4-フェニル酪酸 (4-PBA) の構造と類似しており，神経細胞における ER ストレス亢進を抑制することも報告されています。私たちの一連の研究から，経口摂取された

## 玄米食を活用した肥満症・メタボ改善アプローチ(BRAVO研究) Brown Rice And Visceral Fat Obesity in Okinawa

30~60歳 の沖縄在住 肥満症・メタボ男性を対象とした臨床研究

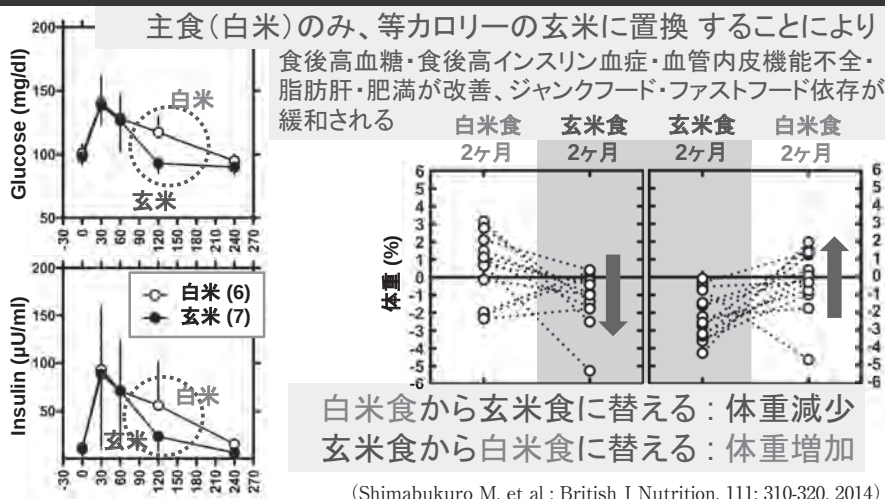


図 5 沖縄県在住のメタボリックシンドローム男性を対象に実施した玄米食のクロスオーバー介入試験

$\gamma$ -オリザノールが高脂肪肥満マウスの視床下部で亢進する小胞体ストレスを抑制する作用<sup>2)</sup>、脳内報酬系(線条体)における2型Dバミン受容体遺伝子のプロモーター領域における過剰なDNAメチル化を正常化する作用<sup>3)</sup>の2つの作用が世界で初めて明らかになり、 $\gamma$ -オリザノールが脳の中で視床下部と報酬系の2つのシステムに働いて動物性脂肪依存を緩和するというユニークな作用特性を持つ物質であることがわかりました。 $\gamma$ -オリザノールは脳や膵島、肝臓、腸内フローラなどを主な作用点として多彩な代謝改善作用を発揮します(図6)<sup>7)</sup>。

効性に乏しい無理なダイエットから脱却して、無理なく、効果的に生活習慣病を予防する食品機能性科学、分子栄養学の発展、科学的根拠に基づいた食育の啓発は我が国における急務の課題と言えます(図7)。稿を閉じるにあたり、第32回日本臨床内科医学会市民公開講座において講演の機会を与えて戴きました学会長の宮川政昭先生、座長の労をお取り下さいました荏原太先生に厚く御礼申し上げます。

著者のCOI開示：本論文において開示すべき利益相反関係はありません。

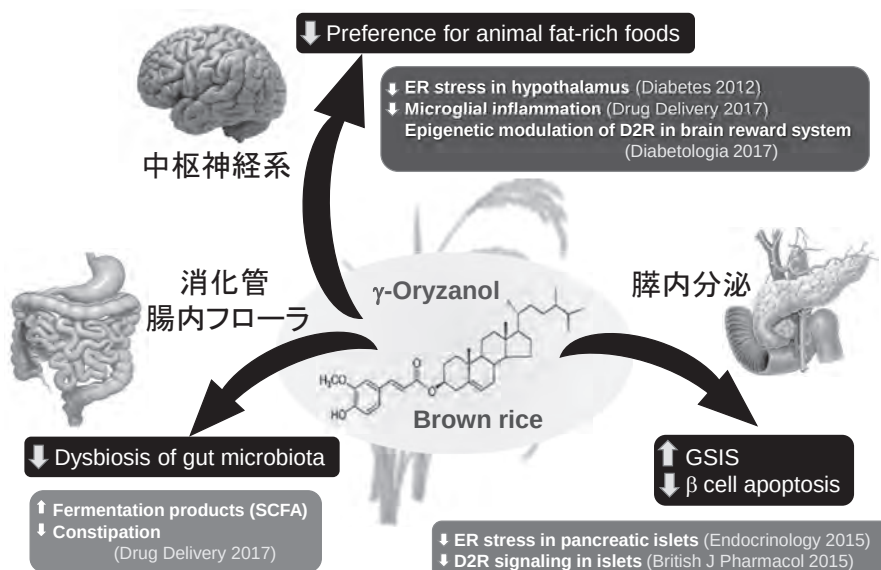
## おわりに

食という漢字は“人を良くする”と書きます。日本人が古来、慣れ親しんできた天然食品の中に優れた抗メタボ物質が豊富に含まれている知見は極めて重要です。和食の知恵や伝統を活かし、実

## 文 献

- 1) DiLeone RJ, et al : The drive to eat : comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. Nat Neurosci, 15 : 1330-1335, 2012
- 2) Kozuka C, et al : Brown rice and its components,  $\gamma$ -oryzanol, attenuate the preference for high fat diet by

## 玄米機能成分 $\gamma$ -オリザノールの新たな作用点・新たな作用メカニズム



(Masuzaki H, et al : J Diabetes Investigation, 10: 18-25, 2019)

図 6 玄米機能成分,  $\gamma$ -オリザノールの多彩な代謝改善効果

## 人生100年時代の食と食育



図 7 生活習慣病を予防する食品機能性科学, 分子栄養学の発展, 科学的根拠に基づいた食育啓発の重要性

decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes*, 61 : 3084-3093, 2012

- 3) Kozuka C, et al : Impact of brown rice-specific  $\gamma$ -Oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia*, 60 : 1502-1511, 2017
- 4) Sales VM, et al : Epigenetic mechanisms of transmission of metabolic disease across generations. *Cell Metabolism*, 25 : 559-571, 2017
- 5) Ong ZY, et al : Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J*, 25 : 2167-2174, 2011
- 6) Shimabukuro M, et al : Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function : The BRAVO study. *British J Nutr*, 111 : 310-320, 2014
- 7) Masuzaki H, et al : Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation*, 10 : 18-25, 2019