

分かっちゃいるけど、やめられない… 食と行動の科学

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 ますぎ ひろあき

1989年京都大学医学部卒業。1996年京都大学大学院医学研究科修了、医学博士。2000年ハーバード大学医学部招聘博士研究員・客員助教授、2008年京都大学内分分泌代謝内科講師を経て、2009年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。琉球大学医学部附属病院副病院長、副医学部長、寄附講座「糖尿病とがん病態解析学講座」教授等を併任。専門は内分泌代謝学、糖尿病学、脳科学、分子栄養学、肥満症学、行動科学。



身体に良くないと理屈では分かっているけど、ついつい、食べ過ぎや運動不足から抜けられないのはなぜでしょうか。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を目指す研究に取り組んでいます。

動物性脂肪の摂り過ぎは脳をハッキングし、身体が必要とするエネルギー量や栄養成分を判断できない脳に変えてしまい、さらには身体を動かす気持ちが顕著に失せてしまいます。運動量が減り、食べ過ぎが重なるわけですから、ますます太りやすくなってしまいます。

本稿では“健康を損なう食べ癖”に関する最近の脳科学の進歩を踏まえ、“医者の不養生”の最新事情を読み解いてみたいと思います。

人生100年時代を見据えた 医師・歯科医師の糖尿病・生活習慣病予防

ロンドン大学のリンダ・グラットン教授のベストセラー著書『ライフシフト』の中で描かれている日本の近未来シミュレーションでは現在、小学校高学年の子供たちが100歳以上の人生を歩む確率が50%を超えており、人生100年時代が万が一ではなく二分の一になる日が確実に到来することが予測されています。人口に占める65歳以上の割合が28%

を超える超・超高齢社会に突入したわが国において、患者数の増加と高齢化が最も懸念される三大疾病が糖尿病・がん・認知症です。糖尿病が、がんや認知症の発症リスクを明らかに高めることも考慮すると、糖尿病や肥満症の予防は健やかで幸せな人生100年時代の成功の鍵を握ると言えます。

なぜ私たちは動物性脂肪にハマってしまうのか？

肥満症・2型糖尿病の予防において生活習

慣の改善は必須ではありますが、食事や運動習慣を継続して整えていくことは多くの人にとって至難の業です。

「やる気が足りない」のでしょうか？

—そうではありません。そこには、脳機能に関わる理由があるのです。

脳(中枢神経系)が担う食欲調節には2つの司令塔があります。ひとつは視床下部で、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統合する恒常性の調節機構。もうひとつは脳内報酬系で、食事の喜びや満足、ときには快樂過食を作り出す快樂主義的な調節機構です(図1)。

そして、習慣的な動物性脂肪の過剰摂取は両者の機能に悪影響を及ぼすことが分かっています。

一連のマウス実験から、動物性脂肪の習慣的な過剰摂取が脳機能や膵島機能、腸内フローラのバランスや機能を深刻に障害することが知られています。

図2に動物性脂肪の摂り過ぎによって引き起

こされる様々な代謝異常をまとめてみました。

例えば、脳に対しては、①食べすぎを抑えるホルモンが機能しなくなるレプチン抵抗性(視床下部)、②折り畳み不全の不良タンパク

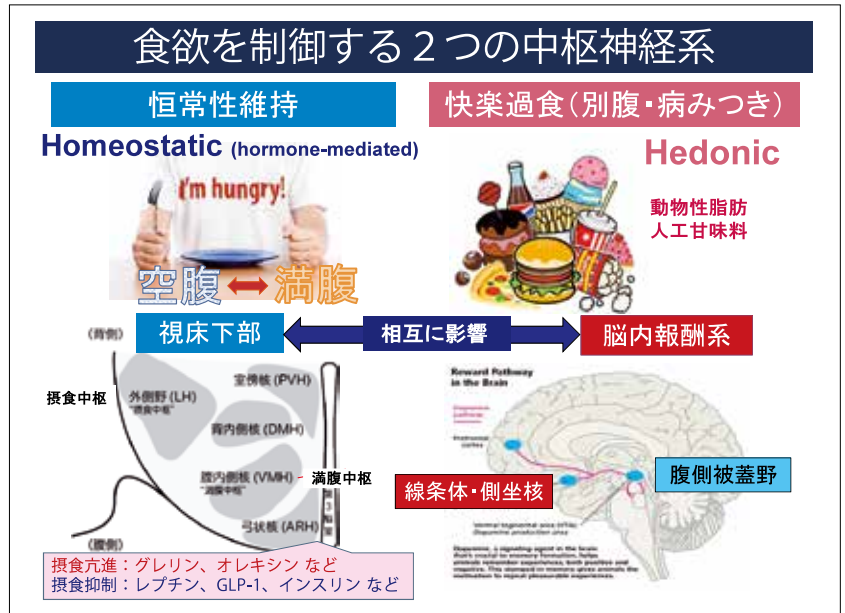


図1

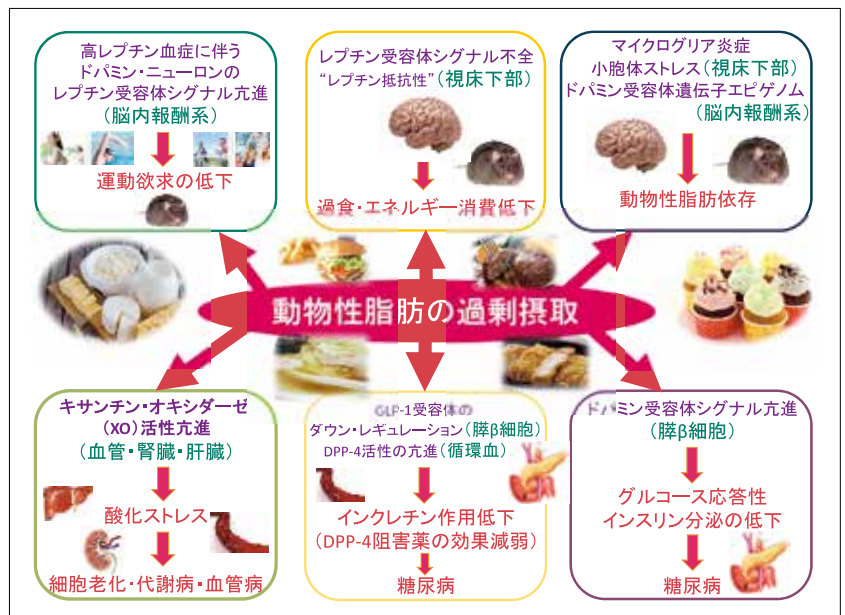


図2

質が蓄積する小胞体ストレスの亢進(視床下部)¹⁾、③身体を動かす気持ちが悪くしてしまう(脳内報酬系)、④食事に対する満足や喜びを感じにくくなり、過食が遷延するドパミン受容体の機能低下(脳内報酬系)²⁾、⑤認知機能障害と深く関わるマイクログリア炎症(視床下部)——などを起こします。

一方、膵島に対してはGLP-1受容体数の減少(ダウン・レギュレーション)やDPP-4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^{3, 4)}を招き、やがて高血糖を引き起こします。さらに、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(尿酸合成酵素)を誘導し⁵⁾、結果的に細胞の老化や代謝病・血管病の進展・悪化を招きます。

ここでは、脳機能の障害について、もう少し詳しく見ていきたいと思います。

動物性脂肪依存

動物性脂肪の摂り過ぎは、私たちの食の好みを狂わせます。その重要なメカニズムの一つが、食欲中枢、視床下部における小胞体(ER)ストレスの亢進です。小胞体(ER)ストレスの研究は過去にノーベル医学・生理学賞の受賞対象にもなり、生命現象を語る上で欠くべからざるシステムです。

小胞体はタンパク質の合成、修飾、立体構造構築(折り畳み)を司る細胞内小器官(オルガネラ)のひとつです。正常に折り畳まれないタンパク質が小胞体に蓄積し、細胞において小胞体ストレス応答(unfolded protein response: UPR)が活性化された状態がERストレスです。

例えば、糖尿病では膵β細胞からのインス

リン分泌に対する要求性が高まり、注文に応じきれなくなったβ細胞からは折り畳みが不完全な不良品のインスリン(プロインスリン)が分泌されるようになります。そのこと自体が膵β細胞に負担を強いて、やがて不良タンパクの処理に窮したβ細胞自身が自殺(アポトーシス)に追い込まれ、インスリン分泌不全に至ることが知られています。

動物性脂肪をたくさん与えて肥満・糖尿病を誘導したマウスやラットの視床下部ではERストレスの亢進により、脂肪細胞ホルモンのレプチンが作用不全に陥ります(レプチン抵抗性)。通常、レプチンは視床下部に働いて食欲をコントロールしています。体脂肪が減ると血中のレプチン濃度が下がって摂食を促し、体脂肪が増えてくると血中レプチン濃度が上昇して食欲を低下させ、痩せ過ぎず、太り過ぎず、体重(体脂肪量)を一定に保つべく機能しています。しかし、動物性脂肪の摂り過ぎによってレプチンが視床下部でうまく働けなくなると、延々と過食が続くことになります。

マウスを用いた私たちの研究から、動物性脂肪の過剰摂取に伴って上昇する視床下部のERストレスは、食欲の病的な増強のみならず、動物性脂肪に対する嗜好性を一層、亢進させることが明らかになっています。つまり、脂を口にすると病みつきになる恐ろしい悪循環が存在するのです。一方、予め4フェニル酪酸(4-PBA)などの“ERストレス抑制剤”をマウスに投与して視床下部のERストレスを低下させておいてから通常の餌と高脂肪分の餌を自由に選択させると、高脂肪の餌ばかりを好んで食べている対照マウスに比べて、通常の餌を選択する割合が明らかに増加することが分かりました¹⁾。

肥満の父親を持つ子は成人後に太りやすい

ゲノム修飾(エピゲノム)とはDNAの塩基配列の変化(広義の遺伝子異常)を伴わずに遺伝子の発現を制御するメカニズムであり、成長や発達、老化、がん化をはじめ、多岐にわたる生命現象に関与しています。

生活習慣病の関連では、そもそも食欲やエネルギー代謝に関わる遺伝子の多くがゲノム修飾の標的となっていることに加え、最近では、精子や卵子の遺伝子群に生じたゲノム修飾変化が次世代にまで継承される可能性が注目されています。

例を挙げると、以前から、肥満の父親を持つ子供は成人後に太りやすくなる、という明らかな疫学研究結果があり、そのメカニズムとして、特に、食欲や体重調節に関わる精子の遺伝子群にエピゲノムの変化が生じていることが判明しています⁶⁾。

さらに、日頃から規則的に運動させた雄マウスを雌マウスと交配させると、生まれてくるマウスたちがおとなマウスに成長してからも糖尿病になりにくいことが報告されており、ここにもエピゲノムやsmall RNA(約20~30塩基の短いリボ核酸)が関わっていることが示唆されています(図3)⁷⁾。

このような研究を踏まえ、デンマークでは

肥満を有する男性はしっかり運動し、一定の減量をしてから子づくりをする、という“精子トレーニング”の実証実験がスタートしています。

脂好きが遺伝、脂肪を渴望する脳に

マウスを用いた私たちの研究から、一定期間、動物性脂肪を多く含んだ餌を与えて飼育すると、脳内報酬系に高発現しているドパミン受容体遺伝子の転写調節領域(遺伝子を読み出すかどうかをコントロールする場所)に過剰な“DNAメチル化”が生じ、エピゲノム機序によってドパミン受容体の発現が低下し、動物性脂肪に対する依存に陥ってしまうという新たなメカニズムが明らかになりました²⁾。食事による満足や喜びを感知するドパミン受容体の数が減ってしまう結果、満足できない脳になってしまうわけです。

海外グループのラットを用いた研究では、

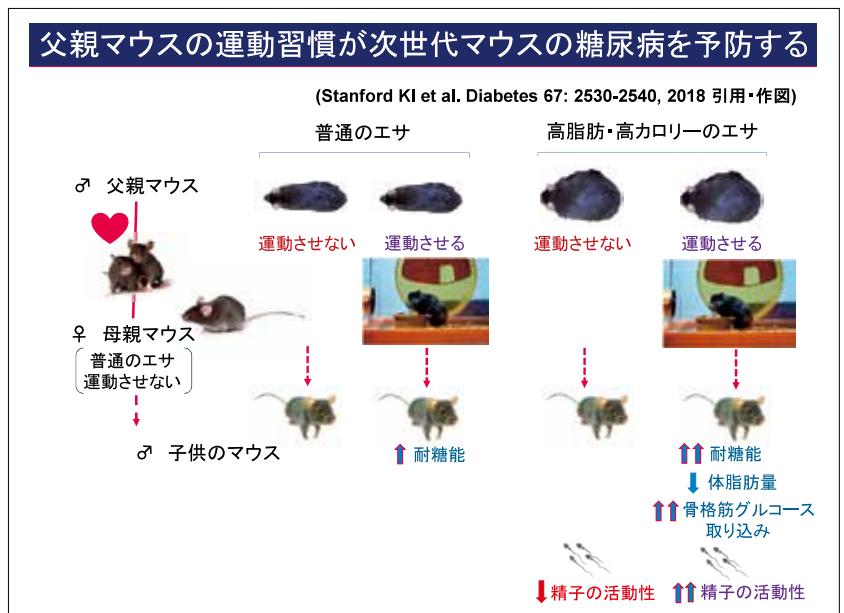


図3

母親ラットの脂っこい食の好みは子供ラットにも受け継がれ、ここにもエピゲノムの関与が想定されています⁸⁾。脳内エピゲノムは不健康な食の好みを是正し、次世代の肥満・糖尿病を予防するターゲットとして期待されています。

近年、動物性脂肪に対する依存と麻薬・アルコール・タバコ(ニコチン)などに対する依存の脳内メカニズムにおける共通点が注目されています⁹⁾。薬物依存における服用量の増加は、薬物の摂取に伴って脳内報酬系の閾値が上昇していき、従来の摂取量ではもはや満足が得られなくなってしまうことに起因します。

実に興味深いことに、コカインやヘロインなどの麻薬依存ラットと同様、動物性脂肪に対する依存に陥ったラットでは摂食に伴う満足感を感じにくくなっており、もっと脂を、もっと脂を、と脂肪を渴望する脳に変わってしまっています。ヒトにおいても、機能的MRIを用いた研究により、普段から動物性脂

肪を好んで食べている肥満者においては麻薬中毒者と同様、線条体(報酬系の主要な神経核)におけるドパミンD2受容体(D2R)が機能していないことが判明しています¹⁰⁾。

玄米で動物性脂肪依存改善のメカニズム

玄米は「天然の完全食」と呼ばれ、食物繊維やビタミンB群、微量元素、多彩な有効成分を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」試験; BRAVO研究)では、玄米食が食後の高血糖、高インスリン血症を抑制し、肥満、糖脂質代謝異常、脂肪肝、血管内皮機能異常を効果的に改善することが分かりました¹¹⁾。

特に私たちが注目しているのが、玄米に含まれるγ-オリザノールです。ウサギを用いた実験から、経口投与されたγ-オリザノールが完全体として(エステル結合が切断され

ることなく)血液脳関門を通過し、脳に高濃度に分布することが明らかとなっています。γ-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や全身の自律神経機能の調節に関わることから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

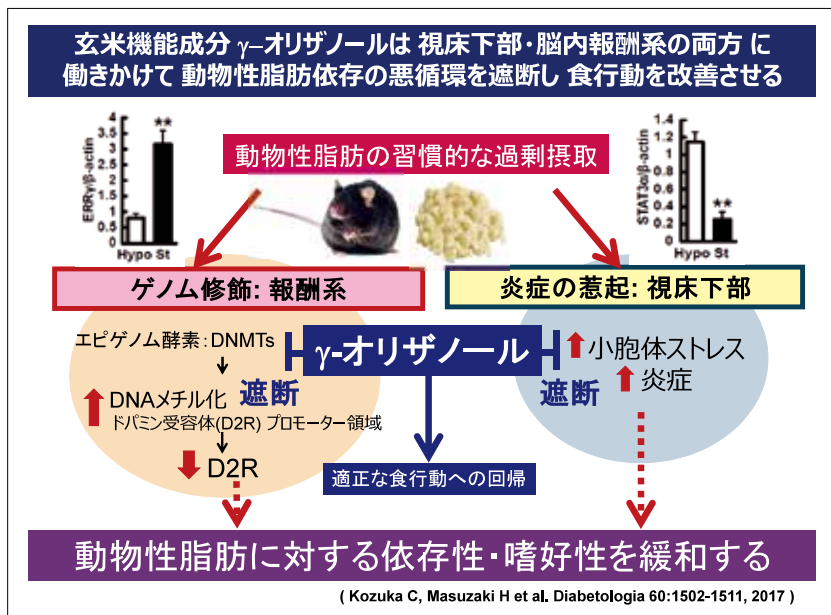


図4

を有することからわが国独自の脂質異常症治療薬として古くから臨床応用されてきました。 γ -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)の構造と極めて類似しており、神経細胞において小胞体(ER)ストレスを抑制することも報告されています。

高脂肪食肥満マウスを用いた私たちの一連の研究から、経口摂取された γ -オリザノールは視床下部におけるERストレスの亢進を抑制すること、また、脳内報酬系におけるドパミンD2受容体(D2R)の転写調節領域における過剰なDNAメチル化を正常化することが世界で初めて明らかになりました^{1, 2)}。

玄米の中にだけ高濃度に含有される γ -オリザノールは、視床下部と報酬系という脳の中の2つのシステムに効果的に働いて動物性脂肪依存を緩和する極めてユニークな作用特性を持っているのです(図4)。

「食」は「人を良くする」と書きます。一方、「脂(あぶら)」は「肉月に旨い」と書きます。ついつい、病みつきになってしまう動物性脂肪への依存も“賢い食材の選択”で改善させることができます。沖縄における私たちの研究成果を読者の先生方の『100年健康長寿』のヒントにさせていただきたいと切に願いつつ、筆を置きたいと思います。

引用文献

- 1) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S et al. Brown rice and its components, γ -oryzanol, attenuate the preference for high fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes* 61: 3084-3093, 2012
- 2) Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C et al.

Impact of brown rice-specific γ -Oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia* 60: 1502-1511, 2017

- 3) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R et al. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *British J Pharmacol* 172: 4519-4534, 2015
- 4) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R et al. γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015
- 5) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S et al. Brown rice-specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation* 10: 18-25, 2019
- 6) Donkin L, Versteyhe S, Lars R et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metabolism* 23: 369-378, 2016
- 7) Stanford K, Rasmussen M, Baer L et al. Paternal exercise improves glucose metabolism in adult offspring. *Diabetes* 67: 2530-2540, 2018
- 8) Ong ZY, Muhlhausler BS. Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* 25: 2167, 2011
- 9) DiLeone RJ, Taylor JR, Picciotto MR. The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nature Neurosci* 15: 1330-1335, 2012
- 10) Wang GJ, Tomasi D, Backus W et al. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *Neuroimage* 39: 1824-1831, 2008
- 11) Shimabukuro M, Higa M, Shiroma-Kinjo R et al. Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: The BRAVO study. *British J Nutr* 111: 310-320, 2014