

## 9. 肥満症の内分泌学的解析

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） 益崎 裕章

エイズや新興感染症と並び、肥満症が世界を巻き込むパンデミックとなりつつある。インスリンやレプチン、アンジオテンシンII、アルドステロンなどのホルモンは過酷な進化の過程で飢餓に対する生体応答やエネルギー備蓄、水分・電解質保持を保証するシステムとして機能してきたが、飽食、高塩分、運動不足、心理的・肉体的ストレス、リズム障害に曝され続ける現代社会にあってはこれらシステムの機能不全が肥満症の病態形成に深い影響を及ぼすに到っている。フランス料理が始まって僅かに200年、環境の変化に適応して遺伝子が変容するには少なくとも10万年かかることを考えると人類は当面、肥満症の災禍に対峙せざるを得ない。肥満症の病態解明と治療法開発の鍵は従来、受動的エネルギー貯蔵庫と考えられてきた脂肪組織に見出すことが出来る。健康人の体脂肪率が20~25%であることを考えると、脳を含む全身臓器に多彩なバイオシグナルを発信する脂肪組織はまさしく生体最大の内分泌臓器である。レプチンを介して脂肪細胞が視床下部に伝える“もう食べ

なくて良い”という指令は“人工的”高脂肪食の前にいとも簡単に攪乱される。消化管や脂肪組織など末梢組織由来の内分泌性、神経性入力統合様式を含め、脳における摂食シグナルの全容解明とレプチン抵抗性の克服は抗肥満創薬の標的である。また、食の異常やストレスは脂肪組織のコルチゾール代謝を活性化させ、内臓脂肪組織の増加や異所性脂肪の蓄積を加速させる。病態モデル動物における検討はヒト肥満脂肪組織でも検証され、標的となる酵素阻害薬の開発が進められている。欧米型の食・ライフスタイルが急速に浸透した結果、世界に冠たる長寿の島、沖縄では平均寿命が急落し、成人・学童の肥満症が激増する異変が生じている。このような“沖縄危機”を招いた複雑要因を分子栄養学、統合生理学、分子疫学から解き明かし、近未来の日本クライシス、アジアクライシスの回避に結実できるか？ 本講演では沖縄県の肥満症の実態を踏まえ、内分泌学の急速な進歩が解き明かしつつある肥満症の現在を概説したい。