

「あなたの脂肪を希望に変えるヒント ～最新医学が解き明かすメタボ・糖尿病の病態～」

第48回 J A 共済医学研究会

平成23年 7 月16日講演

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 教授

日々の診療活動のみならず、先生方のヘルス・プロモーションにも合わせて御役に立てればという願いで、今日はこのようなタイトルで御話をさせて頂きたいと思います。10年前、2001年に私が米国に留学しておりますときに発表した論文のタイトルが「遺伝子操作によるメタボリックシンドロームのモデルマウス」というもので、医学雑誌『サイエンス』に掲載されました。当時はシンドローム X とか死の四重奏、内臓脂肪症候群など、色々な言葉が乱立しており、日本の中で“メタボ”という言葉は一般的ではなかったわけですが、帰国後、アディポネクチンを発見された大阪大学の松澤佑次教授によって、日本でも片仮名の“メタボリックシンドローム”という言葉で統一しようという流れになりまして、10年後の今では小学生や幼稚園児でも“メタボ”という言葉在日常会話に使う時代になりました。まさしく10年ひと昔です。今日は、新しい医学がどこまで肥満や糖尿病の病態を解明してきているのかを面白く先生方に御伝えできればと願っております。講演の機会を与えて戴いた皆様の御厚意に対し、心より感謝申し上げます。

まず、世界規模で増加する肥満に注目します。やがてまいります2015年の世界の肥満度ランキングを見ますと、米国では10人に9人がBMI25以上

上の状況です。日本でも3人に1人がBMI25以上となります。先進工業国は勿論、インド、中国、東南アジア、中南米、中東など、世界各地で肥満が大きな問題になっています（図1）。糖尿病から眺めると、運動する、野菜や食物繊維をしっかり取る。青身の魚などに含まれる多価不飽和脂肪酸をしっかり取る、というように、生活習慣を改善致しますと一定の割合で糖尿病の発症リスクを軽減できます。一方、ひとたび太ってしまうと、肥満1度（BMIが25～30）という軽度肥満から既に糖尿病発症リスクは7倍になり、BMIが30を超えますと30倍、35を超えると40倍…というように飛躍的に上昇し、生活習慣の地道な改善努力は、肥満の前では吹き飛んでしまいます（図2）。糖尿病になりますと、本来生きられるはずの寿命が平均で20%短縮します（図3）。今年に発表されました『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン』に大規模なデータ解析が報告されております。血管年齢で言えば糖尿病になりますと20年分、血管年齢が老化します。60歳の糖尿病患者さんの血管年齢は80歳である、と。

久山町研究などのデータによると、我が国の糖尿病患者は、成人男性の4人に1人、IGTまで含めると成人男性の6割に達しており、糖尿病はもはや病気というよりは社会現象のレベルです。

図1

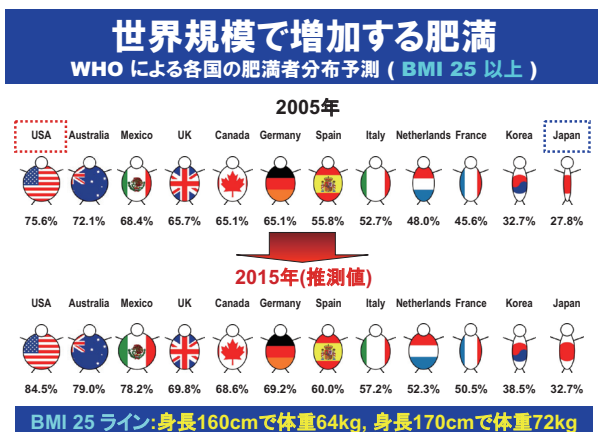


図2

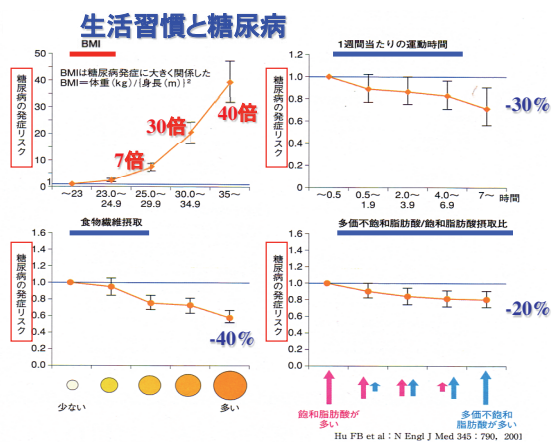
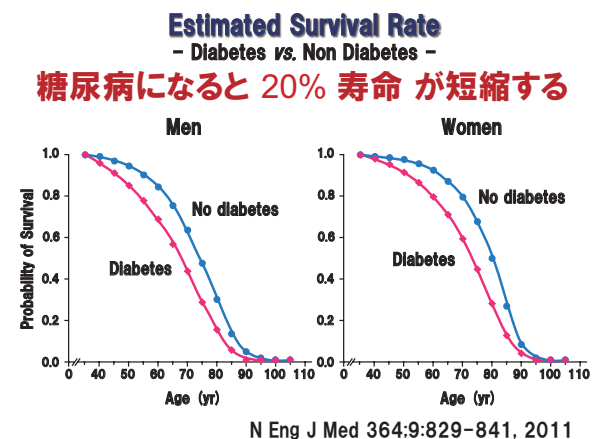


図3



カルディオ・ダイアピーティスという言葉があります。糖尿病やIGTを有するひとの4割から狭心症や心筋梗塞が発症致しますし、冠動脈疾患の7割はIGTか糖尿病である、というわけで、日々、日本中で行われている糖尿病の研究会や講演会には循環器内科、心臓血管外科の先生方が大勢、いらっしゃる光景が当たり前になっています(図

4)。このような診療科の先生方が診療なさっている数多くの患者さんの根本原因として糖尿病があるということを意味しています。脳梗塞や脳出血に関しましても、患者さんの65%が糖代謝異常をベースに発症しているということで、糖尿病の講演会に神経内科や脳外科の先生方が多数、いらっします。

図4

CARDIO-DIABETES

糖尿病、IGT: 約 2300万人
約40%から 狭心症、心筋梗塞発症

狭心症、心筋梗塞の70%:
糖尿病、IGTをベースに持っている

IGT: Impaired Glucose Tolerance: 耐糖能異常
いわゆる糖尿病予備軍 : HbA1C: 5.6% ~ 6.1% に相当

体脂肪のつきかたのパターンによっては軽度肥満の段階からいろいろな病気が起こる、致死的血管病の温床となる。これがメタボの本質ですが、肥満のからくりを冷静に見つめ直してみますと、先生方の目の前にいらっしゃる肥満の患者さんは一朝一夕で肥満になったのではなく、長い年月の小さな“ずれ”の集積の結果、今日を迎えているということを療養指導のときに振り返る必要があります。

例えば、平素、一日に平均して2,500キロカロリーを召し上がっていらっしゃる男性の先生の場合、その僅か2%、これは50キロカロリーですからオレンジジュースで置き換えると100cc程度ですが、オレンジジュース100ccを毎晩、寝る前に定期的に召し上がりますと、10年後には飲まなかったのに比べてなんと25キロの体重オーバーになるのですね。エネルギー出納バランスのほんの小さなずれが5年、10年と積み重なって今の肥満を起こしているという認識を主治医と患者さんとの間で共有することが大切です。一方、世界規模で見ますと地球上に生まれてくる新しい命の6人に

1人は5歳までに栄養失調で亡くなっています。餓死者は1日に4万人以上、餓死寸前となるとこの100倍、400万人にのぼるとも言われており、1日の総生活費用が100円以下というひとは地球人口の7人に1人、10億人以上と試算されています(図5)。中華人民共和国では1億人以上が糖尿病であるという報告もあります。

図5



私たちはどうして太ってしまうのか。このメカニズムを患者さんに分かりやすく説明するために私が時々、使っておりますのが、人類の誕生から今日までを1年に置き換えたカレンダーです。人類が誕生して6月の半ばに氷河時代が始まります。その後、北京原人、ネアンデルタール人、クロマニヨン人と出てまいりまして、氷河時代が終わるのは12月31日の朝5時です。私たちの祖先は人類の歴史の半分にも達する長い時代、寒冷や飢餓と闘ってきたわけです。この歴史全体の中で、食べたいものがいつでも手に入る時代は最近の僅か3分間の出来事です。人類の祖先は、飢えたとき、水がないとき、塩がないときに、寒いときにもどうするかという備えをたくさん張り巡らせてきました。ところが、最後の3分で掌がひっくり返ったように今度は飽食の時代、高塩分の時代になりました。急激な環境の変化についていけないということが起こっています(図6)。

図6



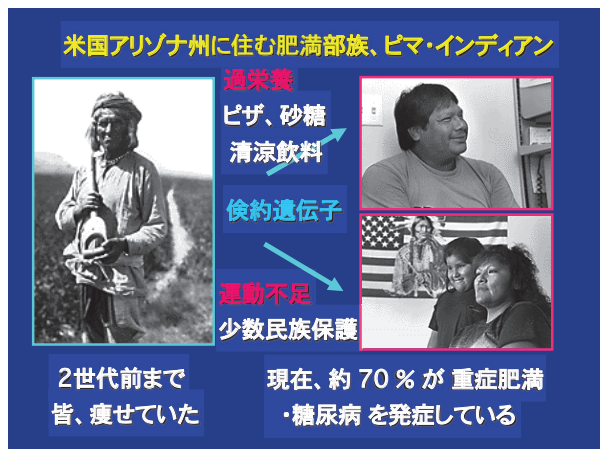
図7



イラクとかサウジアラビアの砂の中にいるイスラエルスナネズミを紹介します。このネズミは非常に原始的な顔をしており(笑)、岩の裏にひっそり生えているコケを餌にしながらはそばそと省エネ体質で生きているネズミです。これを捕まえて普段、実験室で使っている普通の餌を与えたと、あっという間に太って内臓脂肪がたまり糖尿病になります。このネズミはビーコンという儉約遺伝子を持っておりまして、人間にもこの相同遺伝子があるのですが、現代の我々の姿はこのビーコン遺伝子を持っているイスラエルスナネズミと同じです(図7)。ピマ・インディアンという肥満・糖尿病インディアンも有名です。彼らは2世代前までとても痩せておりました。我々との関わりでは、ピマ・インディアンの先祖がモンゴル系であるということで注目されており、実際、ピマ・インディアンと日本人の遺伝子多型のパターンは酷

似しています。農耕に適さないやせた土地にいたモンゴル民族の先祖は食べ物を求めてベーリング海峡が氷で渡れた時代、アラスカ、カナダ、アメリカに到達し、現在のアメリカ合衆国を南下してアリゾナに居着いたということが分かっています。第2次世界大戦が終わり、合衆国政府が少数民族保護ということで彼らに住居を与え、ピザを与え、砂糖を与え、コカ・コーラを与えた結果、今では民族全体の70%以上が重症肥満と糖尿病を発症しているという世界でも飛び抜けた糖尿病民族となっています。おじいちゃんの前で孫たちが写っている写真ですね（図8）。これだけ変化が起こってしまっている。ピマ・インディアンはテレビにも時々、出ていますが、顔を見ていると懐かしい感じ、すなわち先祖がモンゴル系、日本人と近い北方アジア系です。ピマ・インディアンの現状は近未来の日本人の姿かも知れないわけです。

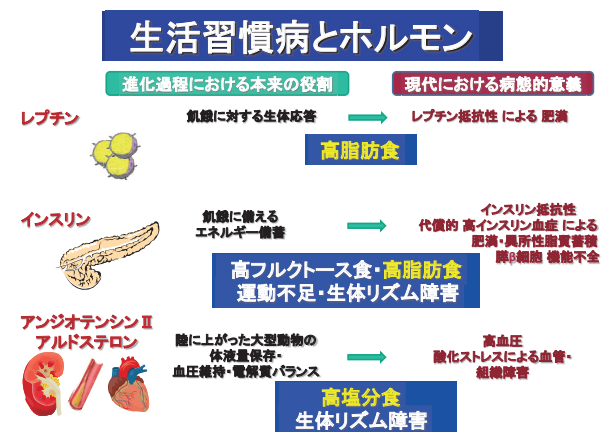
図8



飢えている状況から急激に飽食の時代になる。寒いところから急に快適な空調が効いた場所に住む。このような大きな環境の変化に適応して遺伝子が変わっていくためには、どんなに早くても10万年かかります。フランス料理が登場してからたったの300年。それを考えますと現在の食料供給体制が続く限り、人類はメタボの方向に“進化”していくことになりかねません（笑）。これは、医学部の講義で内分泌、ホルモンと生活習慣病の関わりを教えるときに使うスライドです。例えば

糖尿病とインスリンですね。インスリンは元来、飢えたときに備えて、餌にありつけたときに、できるだけエネルギーとしてため込むために備わった貯金ホルモン（同化ホルモン）です。ところが飽食の時代、砂糖漬け、高脂肪食漬け、運動不足、生体リズム障害という環境に曝されるとになると、本来の儉約ホルモン、インスリンは生活習慣病をつくり出す悪者になってしまいます（図9）。

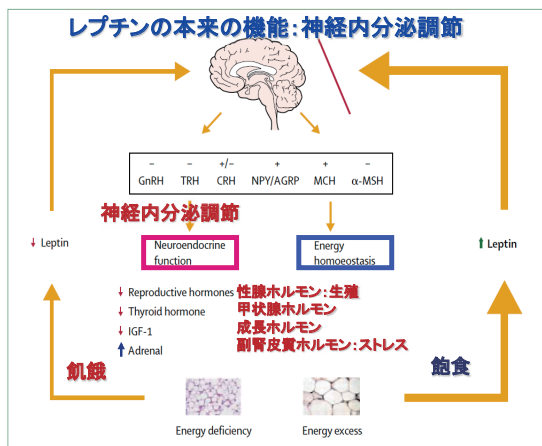
図9



アンジオテンシンIIやアルドステロンもそうですね。魚が陸に上がり、動物がだんだん大きくなっていく過程で、いつ雨が降るか分からない。いつ川に出合えるか分からない。水を飲めるときにため込んで血圧を維持し、ナトリウムを保持する必要があったわけですね。これがもともとのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の意味合いです。濃縮尿を作って水分を保持し、濃い尿をふりかけて匂いを残し、縄張りを主張するためにも利用されてきた下垂体後葉ホルモン、バソプレッシンもそうですね。現在は、美味しいからたくさん塩を使う。高塩分環境のもと、食塩感受性が亢進し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系本来のフィードバック機構もおかしくなって高血圧や血管機能障害を起こして来ます。脂肪細胞ホルモン、レプチンも、元来は飢えたときに生き延びるための飢餓応答システムとして下垂体機能を調整するホルモンです。飢えた状態では血中レプチン濃度が低下し、視床下部のレプチン

受容体を介して甲状腺ホルモンや成長ホルモン、性腺ホルモンの機能を落とし、ストレスに対抗するために副腎皮質ホルモン（コルチゾル）を増やします（図10）。高脂肪食、過栄養の状態では血中レプチン濃度が慢性的に上昇し、ホルモン不応性（レプチン抵抗性）が生じており、レプチンが持つ“痩せさせるパワー”が発揮できなくなります。

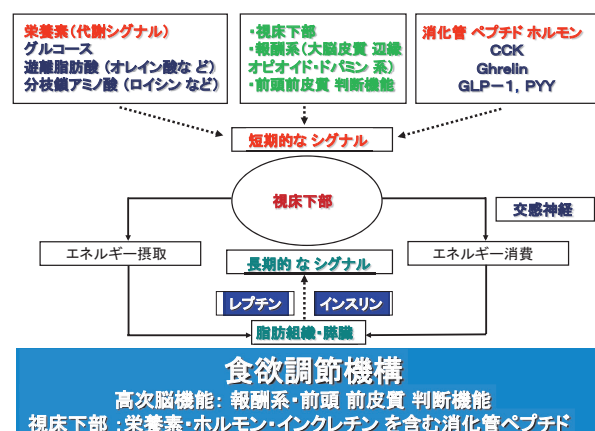
図10



米国の科学雑誌、『サイエンティフィック・アメリカン』に最近、このような特集記事が掲載されました。肥満大国、米国ではこの20年間、莫大なエネルギーと時間、資金とマンパワーを投入して一粒飲めば1発で肥満が解消できる夢の抗肥満薬の開発を目指したわけですが、結果的にその試みは失敗に終わったという反省が込められています。人類は、飢えに対して備えてきた防御システムを持っており、急に環境が変わったと言っても精妙な生体システムを欺く薬の開発はなかなか難しいわけですね。むしろ実行可能性のある身近なヒントは食やライフスタイル、行動変容の科学にある、という原点回帰を提案しており、これまで米国が行ってきた肥満医学研究の軌道修正を促す内容でした。最近脳科学からもいろいろなことが分かってきております。簡単に申し上げますと、肥満者の脳は麻薬中毒の時と同じような生化学的な反応が起こっているというもので、“にくづき”に“旨い”と書く“脂”（あぶら）を始め、

人工的に創りだされた“美味しいもの”に対する疑似的な中毒状態と捉える事が出来ます。私たちの体重・食欲は実に多彩なメカニズムでコントロールされています。この図に主要な調節因子を纏めておりますが（図11）、例えばグルコース、長鎖不飽和脂肪酸のオレイン酸、スポーツドリンクなどで御馴染のBCAA（分枝鎖アミノ酸）のロイシンなど、特定の栄養成分が脳に働いて食欲を抑える働きがあることが知られています。それから、糖尿病の新しい治療薬の標的分子として話題を集めているインクレチンですね。GLP-1は脳に働くと食欲を抑える働きがあり、注射薬で使われているインクレチン受容体作動薬のように、ある程度、高濃度でGLP-1が血中を循環する状況になると食欲低下作用・体重減少効果が期待されます。レプチンやインスリンなどのホルモンも脳に働いて食欲をコントロールしております。

図11



肥満の研究ではネズミやマウスの実験と人の実験、研究とで必ずしも結果が同じにならない場合があります。そのからくりは、オピオイド、ドパミンなどが支配する報酬系、あるいは前頭前皮質の判断系と呼ばれる高次脳機能が食行動に大きな影響を及ぼしており、人間にはマウス、ラットにはない“別腹”が存在するわけですね。今、満腹でも美味しそうな料理番組を見たり、良い香りのするレストランの前を歩くとまた食べたくなる。過去の快楽の記憶が脳にメモリーされており、同

じことがまた起きてほしい、甘いもの、おいしいものが引き起こす快楽を再現するシステムが強力に働いておりまして、植物的な食欲コントロールを超えてしまうインパクトを持っています。ここがやられてしまうと麻薬中毒と同じようなことになるわけです。

私は、大学院の研究テーマとして、脂肪細胞ホルモン、レプチンの生物作用と臨床的意義に取り組みました。レプチンの発見は、当時、分子医学的な解明のメスが充分に入っていなかった肥満研究の分野を一気に科学のレベルに押し上げた画期的な発見でありました。発見者のフリードマン博士は毎年、ノーベル医学生理学賞の候補に挙げられているようです。レプチンの作用機構は非常に斬新なコンセプトでした。脂肪細胞が脳とコミュニケーションをして、“自分がどれくらい食べるべきなのか”を相談しているというわけです（図12）。脂肪細胞と脳が会話をしながら、食べ過ぎると、もう食べないでいいという信号を送る。やせてくるともっと食べろという信号を送る。レプチンの濃度が増えたり減ったりすることで脳に食欲を調節するシグナルを送っている。このようなシステムの発見が1994年の年末の出来事でした。遺伝的にレプチンがないマウス（ob/obマウス）と、同じ母親から生まれた兄弟マウスを比べますと、レプチンのないマウスは3倍くらい重たいです。ネズミは非常に敏捷な動物ですので、しっぽをつかんでぶら下げておくと、必ず体を反転して持っている手を噛みに来ますが、ob/obマウスは自重が重すぎてぶら下げられたままです。背に腹は代えられない、という言葉通り、ネズミを仰向けにすると瞬間的にひっくり返って背中を外に向けます。おなかを外に向けているというのは食べてくれというのと同じです。一方、ob/obマウスは、仰向けにされても絶対自分でひっくり返れない。されるがままという超肥満マウス。そして早々と糖尿病や脂肪肝で死んでいきます。レプチ

ンの遺伝子異常は人間でも見つかっておりまして、この写真はパキスタンの近親婚のファミリーから発見されたレプチンが欠損した超肥満女児です（図13）。パキスタンやインドは戦前のイギリスの植民地政策により、部族間でいろいろ混血をすると統治しにくいということで同じ部族内で結婚させました。その名残として近親婚をしたひとがたくさんいて、そういう中から劣性遺伝形式で生まれるレプチン欠損の超肥満人間が出てきました。この女児にはレプチンがありませんので、遺伝子を組み換え体レプチンを注射すると、普通の体型まで正常化出来ました。

図12

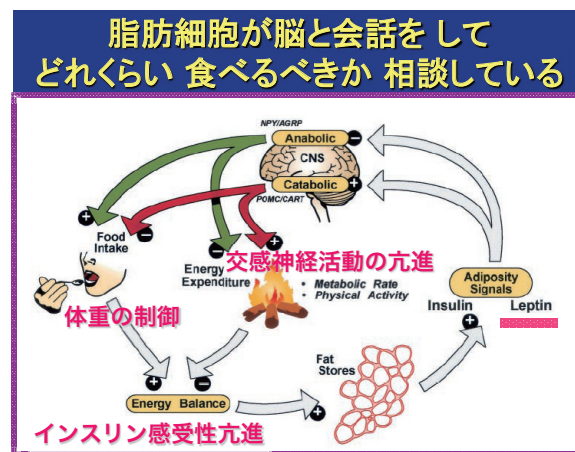
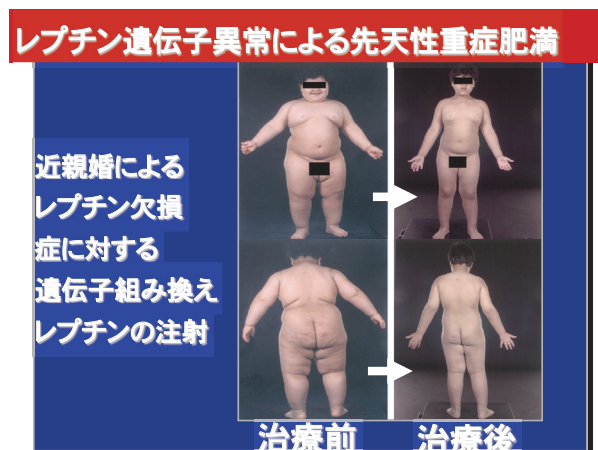


図13



先ほど申し上げたように、レプチンは、飢えたときにどう生き延びていくかというサバイバル・ホルモンです。食べ物がなくなって飢えているときには、その信号が脳に働いて下垂体に下りてまいりまして、一連の下垂体ホルモンの調節を行い

ます。自分が飢えているときに、子孫を残している余裕はないので性腺刺激ホルモンをシャットダウンします。自分が飢えているのに甲状腺ホルモンでエネルギーを逃がしている余裕もないので、甲状腺ホルモンもシャットダウンします。そして自分が飢えているのに成長している余裕はないので成長ホルモンもシャットダウンします。一方、飢えているときは生命の危機ストレスを打開していかないとけない。そのためにグルコルチコイドをたくさん作るべく、ACTHを増やします(図10)。これがもともとレプチンの働きです。

現代日本人の食は「月」に「旨い」の“脂”まみれになりつつあるわけですが、高脂肪食は野生界には存在しません。脳の食欲感知機構には高脂肪食に対する備えがまったくない、無防備な状態です。レーダーに引っ掛からないステルス戦闘機みたいな感じで脳に侵入してきます。そして食欲調節機構をかき回す。私達が開発したレプチンの過剰発現トランスジェニックマウスはやせさせるホルモン、レプチンの作用過剰により体中の脂肪組織が殆ど消失してしまう極度な痩せマウスです。ところが、このマウスに高脂肪食を与えますとあっという間にレプチンが効かなくなってむしろ急速に激太りしていきます。しかし、面白いことにこのマウスをもう一度普通の餌に戻してやると、また痩せてくるのです(図14)。レプチンは視床下部の弓状核に高発現するレセプターに結合して信号を入れるわけですが、セカンドニューロンとして、室傍核にあるメラノコルチン4型受容体に信号を送り、食欲を抑えたり体脂肪を溶かしだす働きを発揮します。高脂肪食は、レプチンが伝わっていく信号伝達の前半部分を可逆的に遮断します。一方、私達の研究も含め、レプチンの信号の後半部分は、高脂肪食を食べていてもONになっているということが分かりました。高脂肪食でレプチンが効かなくなってしまった肥満マウス

の室傍核にあるメラノコルチン4型受容体の発現は著明に増加しているのです。実際、高脂肪食肥満動物に対してメラノコルチン4型受容体アゴニスト(低分子化合物)を与えるとあたかもレプチンが効いているかの如く、肥満動物が痩せていくことが分かっています(図15)。世界のメガファーマを中心に、メラノコルチン4型受容体アゴニストが肥満治療薬の候補として開発されており、安全で安定的な効果が得られる化合物がスクリーニング出来れば有力な肥満症治療薬になるだろうと期待されております。

図14

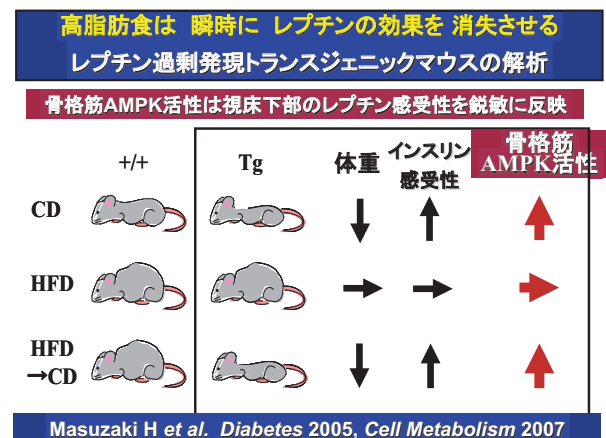
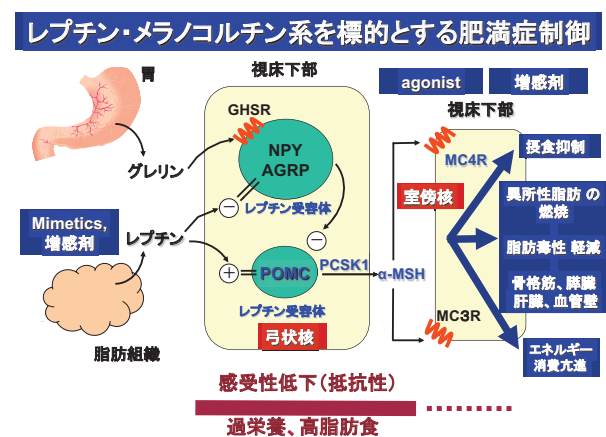


図15



高脂肪食の怖さは次のような研究からも実感できます。慢性的な高脂肪食摂取が腸内細菌の顔つきを変えてしまい、いっそう太りやすい体質を創り出すという研究結果です(図16)。腸内細菌というのは“体の外”で我々と共生している生き物ですが、特定の種族の腸内細菌が体重制御に影響

を与えるというコンセプトが急速に明らかになってきました。宿主動物が分解・吸収できない栄養素をわざわざ腸内細菌が分解して、吸収可能な栄養に変えてくれるという、おせっかいな腸内細菌が高脂肪食を食べていると増えてくるわけです。本来なら糞便に出していた栄養まで取り込んでしまう体質に変えてしまう。腸内細菌は脂肪細胞への中性脂肪の蓄積に関与しておりまして、抗生物質などで、体中の雑菌をフリーにした無菌マウスを作り、これに普通のマウスから取ってきた腸内細菌をチューブで消化管に戻してやりますとそのマウスはすごく太ってきます。太らせやすいタイプの腸内細菌と、肥満防御に働く腸内細菌との関連性も分かってまいりました。これはヒトのデータですが、“リーン”というのは痩せているひとです。太っているひとに減量治療をしていきますと、青色の菌が減ってきて、反対に赤色の菌が増えています。赤色の菌はバクテロイデス属で、肥満防御に働くタイプの腸内細菌です。一方、青色はフィルミクテス属で、肥満を加速する腸内細菌です。肥満の人は圧倒的に赤の割合が少ないことが分かります（図17）。赤色のバクテロイデス属は減量治療によって増えてくることが分かっておりまして、マウスだけではなくて人間でも同様のことが起こっていることを踏まえ、ヨーグルトやプロバイオティクス産業を中心に、“腸内細菌を変えることで痩せやすい体質を創る”機能

図16



性食品の開発競争が始まっています。

さて、内臓脂肪というのは、解剖学的にも生物学的にも皮下脂肪とは意味合いの大きく異なる脂肪組織です。この図（図18）に示しますように、栄養を吸収する消化管に血液を供給する腸間膜に密着した脂肪組織であり、吸い上げられた栄養を高濃度に含む静脈血が門脈に合流して肝臓に注ぎ込む経路に存在しているという特徴があります。これがメタボの病態に非常に大きな意味を持っています。下大静脈、上大静脈による静脈還流のシステムで機能している皮下脂肪とは好対照です。それから、さきほどの腸内細菌ですね。消化管粘膜は身体の外。エンドトキシンや炎症関連物質も含め、門脈を通過して肝臓に入っていく通り道に内臓脂肪があることが重要だと思います。野生動物にとっての内臓脂肪はエネルギー貯蔵庫としてではなく、元来は免疫的な役割を担ってきたという

図17

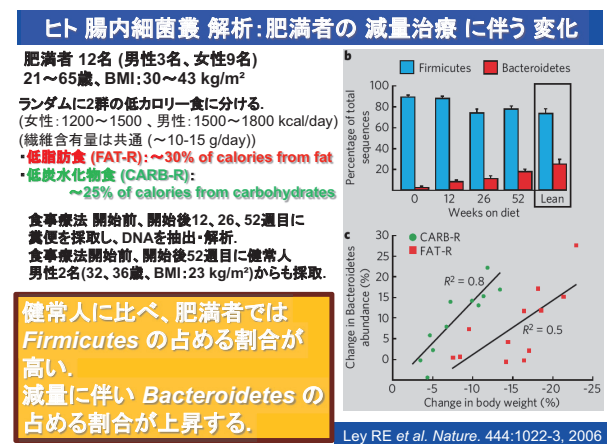
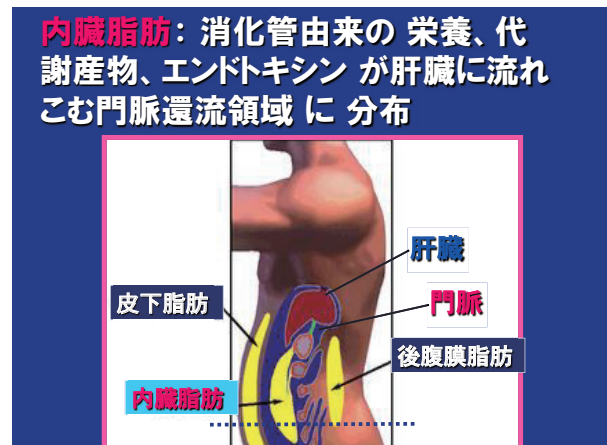
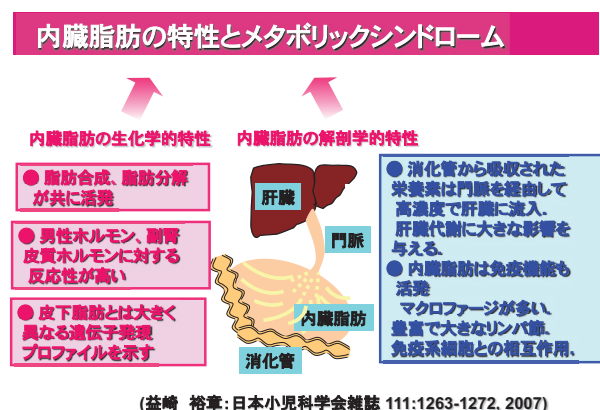


図18



考え方があります。餌にありつけずに餓死寸前の状態でいた動物がたまりかねて腐りかけの他の動物の死骸を食べてしまったとします。そのときに活躍してくれたのが内臓脂肪です。内臓脂肪には皮下脂肪と比べてマクロファージやリンパ球がたくさん含まれており、脂肪細胞と免疫系細胞との相互作用も活発です。Toll-like受容体経路やJNK経路など、感染や炎症で動きだす生体情報シグナルと高脂肪食を与えたときに活性化する生体情報シグナルとの間にはオーバーラップが多く、過栄養、劣化（変性）脂質、高脂肪食が内臓脂肪の炎症や機能障害を誘導することによって、メタボ病態の一翼を形成していると言えます（図19）。

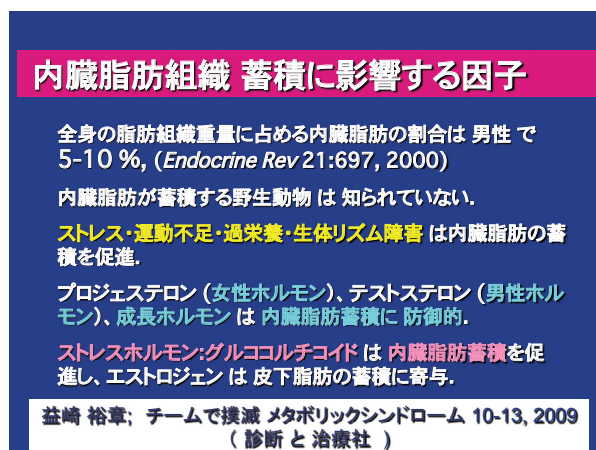
図19



内臓脂肪は体内にどれくらい、溜まっているのでしょうか。肥満していない健康な成人で見ますと内臓脂肪は全身の脂肪組織のせいぜい5%ぐらいと言われています。体重60kgの男性で体脂肪率が25%と致します脂肪重量は4分の1ですから15kg、その5%ということは750gですから1kgにも満たない量です。普通の体格の人の内臓脂肪量はこの程度です。重症メタボで内臓脂肪がいくらたくさん溜まっていると言っても何十キロも溜まっているわけではありません。そもそも内臓脂肪が溜まっている野生動物は知られておりません。内臓脂肪が溜まっているのは公園などで好き勝手に餌を与えられている動物だけです。人間に当てはめると生活習慣病4大因子とも言えるス

トレス、運動不足、過栄養、生体リズム障害、この4つが内臓脂肪の蓄積を促進します。また、女性ホルモン、男性ホルモン、成長ホルモンはいずれも内臓脂肪の蓄積には防御的に働いてくれます（図20）。事例を上げますと、婦人科の先生方が最近、注目されているのは、乳癌や子宮癌の手術後、化学療法としてアロマターゼ阻害剤を使って女性ホルモンが効きにくくする地固め療法をすると、患者さんがメタボになっていくという現象です。また、前立腺癌の手術後、男性ホルモンを落とすような治療により、男性ホルモンに感受性がある前立腺癌の再発予防はうまくいくわけですが、患者さんが軒並みメタボになる。これも非常に注目されています。成長ホルモンが不足気味でもメタボになります。女性ホルモンがなくなるのをメノポーズと言います。男性ホルモンが減っていくのをアンドロポーズと言います。成長ホルモンが加齢に伴って落ちていくのがソマトポーズです。最近、成長ホルモンの落ち方が早い人はメタボになりやすいということが分かってきています。成長ホルモンは、育ち盛りの成長に重要なホルモンですが、成人にも思春期の2割ぐらいの量の成長ホルモンが循環しています。子供のころの悪性疾患に対して抗ガン剤や放射性治療を受けて治癒した成人（adulthood cancer survivors）、脳外科手術や頭部外傷の既往のある成人の中から成長ホルモンの分泌が極端に減ってしまう成人成長ホルモ

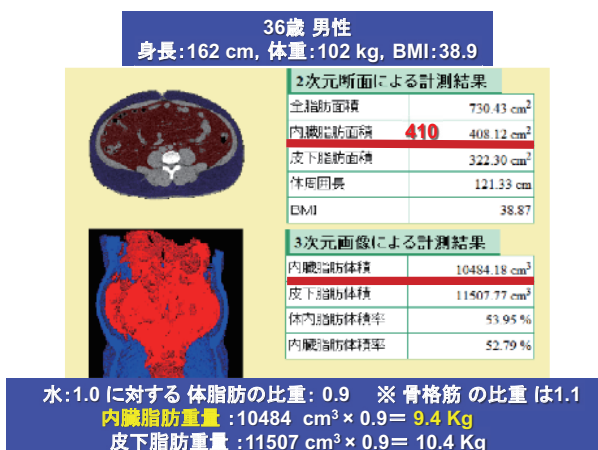
図20



ン分泌不全症（AGHD）という病気が発症しますが、内臓脂肪が溜まりやすくなり、糖代謝異常を招きやすいことが知られています。さらにストレスホルモン、グルココルチコイドは内臓脂肪を溜まりやすくさせるホルモンの代表格で、日夜、ストレスに苛まれている現代人のメタボ・リスクに深く関係しています。

ここに36歳の男性、102キロ、BMI38.9の患者さんを提示します。臍高レベルCTでの内臓脂肪面積が410平方センチですからメタボ基準100平方センチの4倍です。この内臓脂肪の体積は三次元画像構築をすると約1万立方センチメートル、比重で換算しますと重量が約9.4キログラムになります。内臓脂肪面積が100平方センチでメタボ基準のカットオフ値のひとの場合、面積が4分の一なので体積でいくと約8分の一、だいたい1.2kgという計算になります。（図21）。メタボの世界では、健常人であれば750グラム程度の内臓脂肪がほんの2倍になる程度から様々な代謝異常が起こってくる。脂肪肝も同様です。脂肪沈着による僅か10～20%程度の重量増加が肝臓の担う糖脂質代謝に深刻な悪影響を及ぼす可能性が注目されています。

図21

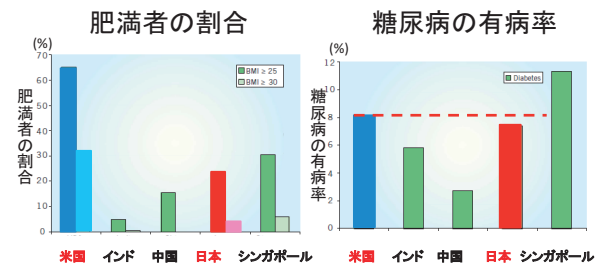


さて、肥満は良くないという御話を続けてまいりましたが、肥満度が高いことだけが問題ではないという有名なデータを御紹介します（図22）。アメリカ合衆国の肥満度に比べて日本の肥満レベ

ルはまだまだ可愛らしいものですが糖尿病の有病率は殆ど変わらないというデータです。アメリカ合衆国成人のおよそ10人に9人のBMIは25を超えています。BMI30以上の人が3人に1人も居る。しかし、糖尿病の有病率は世界的に見れば軽度肥満の国である日本とあまり変わらない。どうしてこういうことが起こるのでしょうか。良く御存知の臍高レベルCT画像の内臓脂肪、皮下脂肪の写真です（図23）。同じ年齢、同じウエスト周り、同じBMIの人を選んできました。左は“皮”が厚い皮下脂肪型肥満です。幸い、健康障害はありませんでした。右は“皮”が薄くて、中にしっかり“あんこ”が溜まっている内臓脂肪型肥満です。44歳で既に狭心症、脂質異常症がありました。ここまでは月並みな御話です。ところで、これらのCT画像をよく見てみると右の患者さんの腸腰筋や腹筋の色が黒っぽいのに対して、左のひとの筋肉は白っぽいですね。換言すると、内臓脂肪が溜まっ

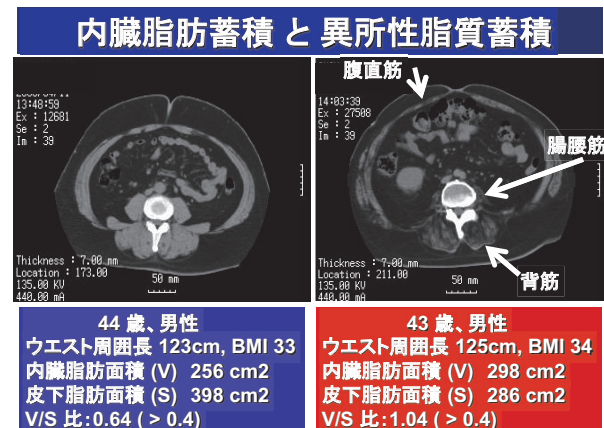
図22

肥満の割合と糖尿病の有病率



Mandavilli A, Cyranoski D Nature Med 10: 325-327, 2007.

図23



ているタイプのひとは、同時に、骨格筋にも脂肪が溜まってきており、“霜降り肉”になっているということです。

このようなメカニズムをエレガントに証明した論文が2008年、アメリカ科学アカデミー紀要『PNAS』に掲載されました(図24)。先ほどob/obマウスという、遺伝的にレプチンが欠損しているマウスを御紹介しました。こちらのdb/dbマウスは先天的なレプチン受容体異常マウスのことで、レプチンそのものを欠損しているob/obマウスと同様の“超肥満マウス”です。db/dbマウスの脂肪組織のみで正常なレプチン受容体を過剰に発現させる遺伝子操作を施すことにより“小太りマウス”を作りました。体型は確かに超肥満マウスと野生型マウスの中間にあります。ところが、db/dbマウスに遺伝子操作を施した軽度肥満マウスの肝臓は“超肥満マウス”であるdb/dbマウスの肝臓に比べて色が明るく、サイズも大きいことがわかります。つまり、小太りマウスのほうが脂肪肝は悪化しているわけです。脂肪組織で遺伝子操作をしても食欲は変わりませんので、脂肪組織に溜められなくなった過剰な栄養は肝臓や骨格筋、膵臓、血管壁などに蓄積される。脂肪筋、脂肪肝、脂肪血管、脂肪膵臓、脂肪心筋となり、臓器の機能障害が起こります。その結果、驚くべきことに血糖値は軽度肥満マウスの方が超肥満マウスよりもはるかに高いということが起こります

図24

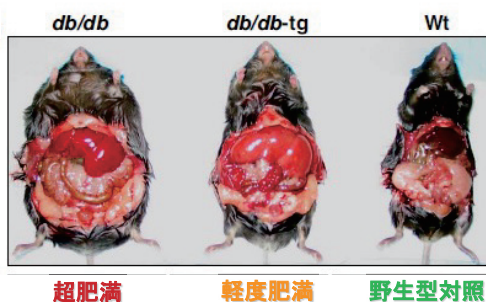
Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome

May-Yun Wang*, Paul Grayburn*, Shuyuan Chen*, Mariella Ravazzola*, Lello Orci*, and Roger H. Unger**†§

*Touchstone Center for Diabetes Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390-8854; †Veterans Affairs Medical Center, Dallas, TX 75216; ‡Baylor University Medical Center, Dallas, TX 75226; and §Department of Cell Physiology and Metabolism, University Medical Center, CH-1211 Geneva 4, Switzerland

Contributed by Roger H. Unger, February 27, 2008 (sent for review November 28, 2007)

PNAS 105:6139-6144, 2008



(図25)。ピマ・インディアンと同じルーツを持つモンゴル系アジア人は体質的に超肥満にはなりにくい。しかし、過栄養が続き、やがて皮下脂肪の蓄積能力を上回ると内臓脂肪が溜まり始め、脂肪筋、脂肪肝、脂肪血管、脂肪膵臓、脂肪心筋に陥る。異所性脂肪蓄積と呼ばれるコンセプトです(図26)。

図25

Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome

May-Yun Wang*, Paul Grayburn*, Shuyuan Chen*, Mariella Ravazzola*, Lello Orci*, and Roger H. Unger**†§

*Touchstone Center for Diabetes Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390-8854; †Veterans Affairs Medical Center, Dallas, TX 75216; ‡Baylor University Medical Center, Dallas, TX 75226; and §Department of Cell Physiology and Metabolism, University Medical Center, CH-1211 Geneva 4, Switzerland

Contributed by Roger H. Unger, February 27, 2008 (sent for review November 28, 2007)

PNAS 105:6139-6144, 2008

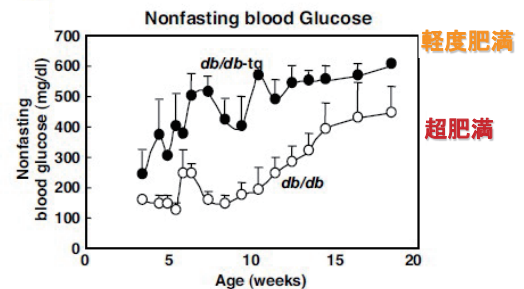
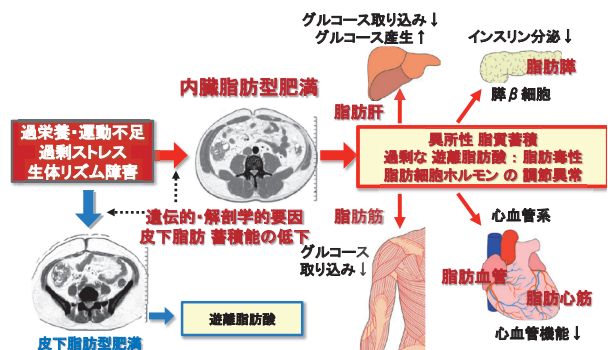


図26

日本人は 欧米型の食・ライフスタイルによってメタボ になりやすい体質 を 受け継いでいる



エール大学のジェラルド・シュルマン教授は加齢に伴って低下するミトコンドリア機能が骨格筋や肝臓の脂を“溶かしだす”脂肪酸β酸化の機能低下を引き起こし、こうして形成された脂肪肝や脂肪筋が糖尿病の発症を誘導するメカニズムを明らかにしています。順天堂大学の河盛隆造教授はMRS（プロトンスペクトロスコピー）によって骨格筋の中の脂を精密に測定され、入院患者さんに対する食事療法や運動療法で脂肪筋が改善すると、2週間という短期間に骨格筋レベルのインス

リン感受性が回復していくことをグルコースクランプ法で御示しになりました。このようなデータは糖尿病・肥満症の患者さんにとって大きな励ましとなるでしょう。僅か2週間、運動と食事に気を付けるだけで、脂肪筋は目覚ましく改善して、糖代謝の改善をもたらすわけですから。

私たちがメタボや糖尿病が発病していく過程で骨格筋や肝臓の脂（あぶら）がどのような順序で蓄積していくかという変化に興味を持って研究しております。臍レベルCTで見ると腹直筋、腸腰筋、背筋と場所の異なる3種類の骨格筋が描出されます（図27）。腸腰筋のデータを御示ししますと、縦軸が内臓脂肪面積、あるいは年齢で、横軸にCT値を示しております。CT値は低い、すなわち黒い方が水や脂の濃度で、CT値が高い、すなわち白っぽいのは骨格筋や骨の濃度です。CT値が低いひとほど、内臓脂肪が溜まっていることがわかります（図28）。このデータは沖縄県の一般住民健診でちょっと糖代謝が気になるとか少し血圧が高いとか、まだメタボ診断基準には該当しない軽症の成人男性をリクルートしてCT解析をさせて戴いた結果なのですが、大半の内臓脂肪面積が100を超えていることに御注目下さい。沖縄県の成人男性に今、いかにメタボが急増しているかを物語っています。年齢と骨格筋CT値も逆相関を示しています。先ほどのシュルマン教授の研究結果に矛盾しないデータです。加齢に伴って骨格筋のミトコンドリア機能が低下し、脂肪筋が起りやすくなる体質に変わっていくというわけです。次に、腹直筋のデータです。腹直筋ではCT値がマイナスを示すひとが散見されます。CT値がマイナスということは、脂の海の中に筋肉が浮いているイメージです。腹直筋はメタボ・ライフによって早期から脂まみれになる筋肉であるということに気が付きました。こちらのCTを見ていただきますと、左は23歳の男子、BMI19で毎日運動をしている大学生です（図29）。右は私達の

病院に通っていらっしゃる39歳の初期メタボの男性、BMI32です。運動している男子の内臓脂肪面積は僅か23しかありません。体脂肪率は8%でした。プロサッカーの三浦知良選手や長友選手、彼らの体脂肪率は3%ぐらいです。一方、右のメタボの初期の男性の内臓脂肪面積は163に達しています。ところが、興味深いことに、左右両者の肝臓CT値は殆ど変わりません。脂肪肝は脂肪筋よ

図27

骨格筋・肝臓のCT値による脂質蓄積の評価 （琉球大学 第二内科 臨床研究）

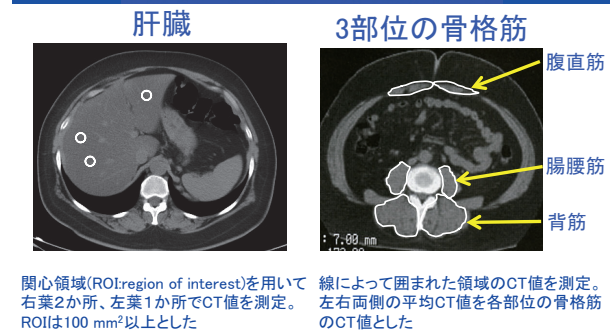


図28

内臓脂肪蓄積が多いほど骨格筋にも脂質が蓄積する傾向がある

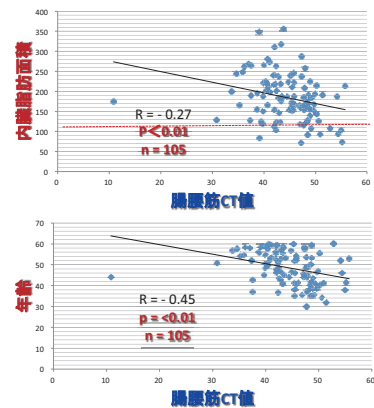
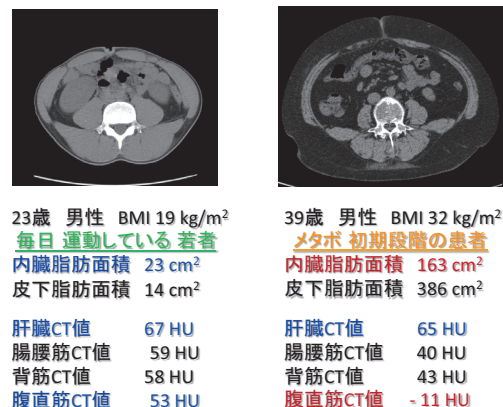


図29



りもあとになってから起こってくるようです。一方、初期メタボの男性の腹直筋CT値はやはりマイナスを示しており、まさしく脂の中に筋肉が浮いている状況です。肥満・2型糖尿病患者さんに対する運動や栄養の介入によって先に脂が落ち始めるのも骨格筋です。脂肪筋はメタボ・ライフによって“起こりやすいが治りやすい”と言えます。全身の骨格筋量を反映する血清クレアチニン値が相対的に低い集団から2型糖尿病が発症しやすいという報告もあり、骨格筋の量や機能は糖尿病の発症を規定する重要な因子です。

肥満・2型糖尿病でインスリン抵抗性が生じているのは、骨格筋における糖取り込みや肝臓におけるグリコーゲン貯蔵能であって、代償的な高インスリン血症の持続はインスリンの持つ同化作用の促進によってむしろ脂肪肝の悪化や減量困難性を招いています。肝臓のインスリン・シグナルを例に挙げますと、受容体結合後、インスリンのシグナルは糖代謝シグナルと脂質合成シグナルに枝分かれします。脂質合成シグナルには基本的に抵抗性が起こらないので高インスリン血症によって脂質合成が促進され、脂肪肝、高中性脂肪血症が増悪します。一方、グリコーゲンを貯蔵し、肝糖産生を抑制するシグナルは糖尿病の過程で早々とやられてしまいます。高インスリン血症であるにもかかわらず血糖は高値のまま、一方で、肥満や脂肪筋、脂肪肝、脂質異常症や血管機能異常が悪化していくわけです（図30）。

メタボに合併した高血圧はしばしばコントロールが難しいことが知られています。血管病リスクの重積を踏まえた工夫と厳格な降圧が重要となります。日本高血圧学会の2009年版ガイドラインでもメタボ合併高血圧治療のファーストラインにはインスリン抵抗性改善効果の強いARB・ACE阻害剤を選択しましょうと書かれております（図31）。メタボ合併血圧の病態を、脂肪組織由来の多彩な生理活性物質の作用が修飾していることも

図30

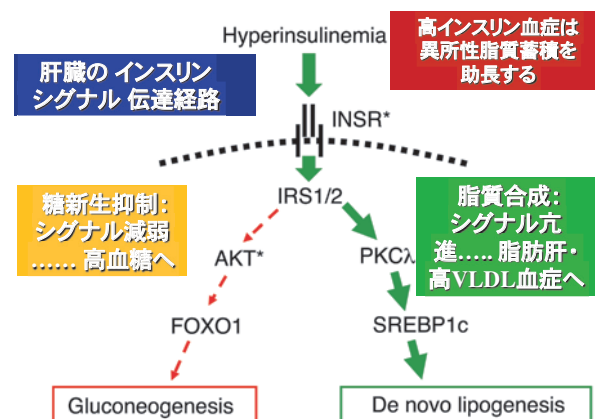
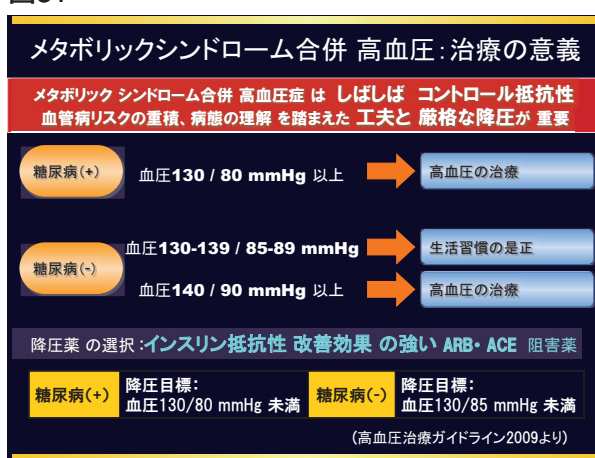


図31



重要です。肥満の脂肪組織からはIL-6やPAI-1などの炎症・血栓誘導物質、血圧上昇物質（レプチン、アンジオテンシノジェンなど）が過剰に放出されています。善玉アディポカインであるアディポネクチンは内臓脂肪が溜まると分泌が減ってしまうことから血圧上昇に傾きます。メタボ型高血圧のひとは食塩感受性を示すことが多いことも明らかです（図32）。

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は、進化の過程で水や塩分を体の中で保持するために培われていたシステムです。チンパンジーとヒトのアンジオテンシノジェン遺伝子多型を比較しますとチンパンジーには高血圧型のアンジオテンシノジェン遺伝子多型を保有する頻度が100%であり、現代人の10倍のレニン活性を持っています。しかし、基本的に無塩生活を送っている野生のチンパンジーには1匹も高血圧が見つかりませ

イ”という時計遺伝子をつぶした遺伝子は、食塩感受性高血圧、副腎過形成になってアルドステロン過剰産生が起こって来ます。“BMAL 1”という遺伝子をつぶしますと膵臓β細胞の働きが悪くなって糖尿病になってしまいます。このような基礎的実験も含め、生体リズムが崩れると肥満、高血圧症、肥満症になることが注目されています。アルドステロン症は時計遺伝子ノックアウトの実験からもイメージしやすいと思いますがシフトワーカー、夜勤労働者の人たちに多い傾向があるようです。我々、医療従事者も気を付けないといけません。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)も生体リズム障害、メタボと深く関連します。私達が医学部でSASを習ったときは、ピックウィキアンと言いまして、赤ら顔の超肥満のひとに見られる稀な病気で教えられましたが、20年後の今、SASの患者さんは日本中で1,000万人もいると推定されており、超common diseaseです。2次性高血圧を起こす原因の中で最高頻度の疾患がSASという時代を迎えています。重要なのは、我が国のSAS患者さんの40%が太っていない、非肥満であるという点です。SASのスクリーニングをまとめてみますと、不眠、鬱(うつ)的症狀、足がむくむ、それから夜間尿、昼間の耐え難い眠気。午後から夜にかけても血圧が下がってこないというnon-dipper型の血圧変動パターンを示します。健康人の血圧は起床後、3時間後あたりをピークにして、そのあとは午後から夜に向けて下がっていきます。SASがあると寝ている間に頻繁に呼吸が止まり、その都度、交感神経が活性化されるために体が休まっていない。だから昼間にとっても眠い。カテコラミンの作用過剰と食塩感受性の亢進がであって午後も夜も血圧が下がってこない、ため込み過ぎたナトリウムを排泄するために夜中にも起きて排尿し、なんとかナトリウムを捨てようとしています。カテコラミンやアルドステロン作用の増強は糖代謝

にも悪影響を及ぼします。

もう1つ、メタボ病態と深く関わっているのが成長ホルモンですね。壮年期以降も、思春期のころの2割ぐらいのレベルで成長ホルモンが循環しています。成長ホルモンは寝入りばなの1~2時間でスパイク分泌(サージ)が起こります。熟睡で成長ホルモンがどっと出てくるから“寝る子が育つ”わけです。この成長ホルモンサージは今も先生方の体の中で起こっています。さらに、食事や運動のときにも小さなサージが生じています。睡眠に障害があるひと、夜更かし、寝不足のひと、昼夜逆転のひとは成長ホルモンサージがしっかり出てこない。成長ホルモンは粘膜の修復に重要です。夜勤明けで、目の下にくまを作っている看護師さんは成長ホルモンサージが不十分で、皮膚の修復が上手に行われていないことを意味しています。消化管潰瘍を持っているひとも多い。成長ホルモンが消化管粘膜の修復に重要な役割を担っていることを示しています。成長ホルモンサージがうまく出ないと鬱(うつ)的になることもあります。成長ホルモンは前向きな気持ち、知的活動の活性化にも重要で、質の高い熟睡が確保できないとQOLを下げるような様々なトラブルが生じます。加えて、成長ホルモンは骨や骨格筋を増やしてくれるホルモンです。成長ホルモンが足りていると骨格筋量や骨量がしっかり担保されますが、成長ホルモンの分泌が悪いと骨粗鬆症になりやすく、骨格筋の量が減り、逆に体脂肪が増えていきます。成長ホルモンの相対的低下、相対的なソマトポーズはメタボ発症のリスクとなり、成長ホルモンの分泌を抑制する要因として、運動不足、睡眠不足、糖分の摂り過ぎやストレス過剰が挙げられます。力士は早朝に空腹のまま、稽古をして、そのあと、ちゃんこ鍋とかおなかいっぱい食べて、すぐ寝ますね。成長ホルモンのサージを目いっぱい促して、摂取した栄養を成長につながる理にかなったシステムと言えますね。

最後に“エピジェネティクス”から見たメタボ発症リスクの話題を御紹介します。図34に示したのは母親ラットに慢性的に脂っぽいジャンクフードを与えますと、生まれてくる仔ネズミたちが再び、ジャンクフードを好むようになるという実験結果です。仔ネズミの脳の中では報酬系、オピオイド・ドパミン系が活性化されています。おりまして、最新号の『ネイチャー』誌には父親ラットにずっと高脂肪食を与えておきますと、生まれてきた仔ネズミに糖尿病が起きるというデータが報告されています。遺伝子そのものの配列は変わらないけれど、環境によって特定の遺伝子の発現プログラムが変わってしまうことによって病気が次世代に伝わる可能性を示唆するもので、エピジェネティクスの研究手法によって急速に明らかになってきました。スタイルを気にしすぎる妊婦さんの増加、また、妊娠中の体重増加に対して厳しすぎる産科の先生の御指導などが相俟って、日本は今、世界的に見ても飛び抜けて低体重出生児が増えている国です。胎生期低栄養、低体重出生が子供たちの将来の生活習慣病のリスクを高めるのではないかと、という警鐘が鳴らされています。本来の餌の量の2割カットで妊娠マウスを育てますと空腹感で母親マウスは常にイライラしています。ひもじい思いをしながらも何とか出産しますが、やはり小さく生まれてきます。ところがこの仔ネズミは太りやすい体質を獲得し、肥満や高血圧になっていきます。脳の中の神経回路も食欲亢進にリセットされていることがわかっています(図35)。胎生期低栄養で生まれてきた仔ネズミの血圧を測定した実験では4週目、8週目、16週齢と仔ネズミの血圧が上昇していきます(図36)。母親に由来する胎内環境によって仔ネズミのメタボが誘発されるわけです。胎内低栄養で生まれてきた仔ネズミたちは神経質で兄弟同士でケンカをします。兄弟同士でケンカをする高等動物はおそらく人間だけだと思いますが…。胎生期低栄養で

生まれてきた仔ネズミは常にイライラした感じでキーキー泣いていたり、ケージの片隅で身を寄せ合って震えています。キレやすい子供達が社会的に大きな問題になっていますが、その根源は胎内環境にあるのではないかなと思わせる光景です。第2次世界大戦の末期、ナチスドイツに占領されたオランダでは未曾有の食糧難に見舞われ、一日僅

図34

Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring

Z. Y. Ong^a and B. S. Muhlhauser^{a,1,2} **FASEB J (2011)**

^aSarson Institute for Health Research, School of Pharmacy and Medical Science, University of South Australia, Adelaide, South Australia, Australia; and ²FOODplus Research Centre, School of Agriculture, Food, and Wine, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

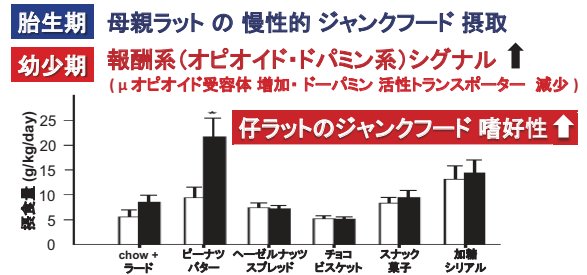
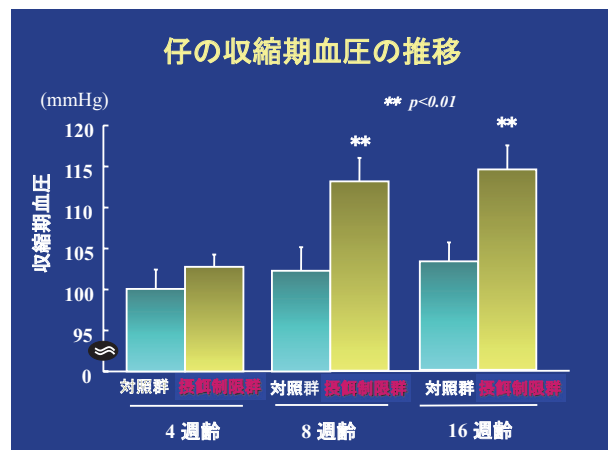


図35



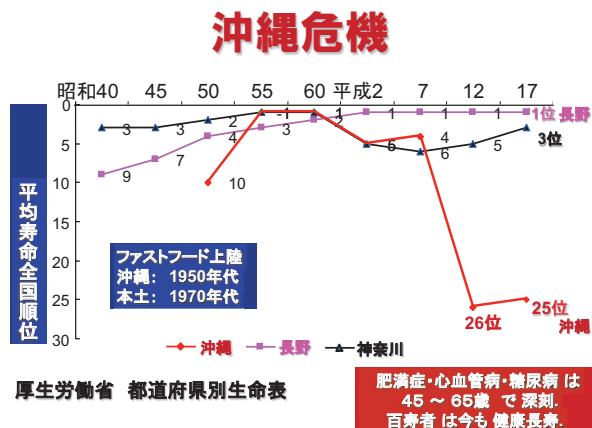
図36



か数百カロリーの配給での生活を余儀なくされました。その中には妊婦さんもいたわけですね。占領下のオランダで妊婦だった母親から生まれた子供たちを追跡したバーカー博士らの有名な疫学研究があり、そのような子供たちが成人してから高血圧や心血管病、肥満の発症率が有意に増加したと報告されています。

沖縄県は、長寿の島として世界的に有名だったわけですが、最近、平均寿命の急落に見舞われ、メタボ、糖尿病、心血管病が急激に増加しています（沖縄クライシス）（図37）。米軍統治時代の影響もあり、沖縄県民は長期間にわたって全国平均よりも5%も高い脂肪摂取比率を示しています（図38）。日本人は欧米人に比べるとインスリンの分泌能が弱いと言われてきました。農耕を主体に、質素な食生活を営んできた日本人は獣肉や高カロリー食に対応できるほど、膵臓β細胞が丈夫じゃないとずっと言われてきたわけです。一方、最近の沖縄県民のデータを見ますと、欧米人のレベルと変わらない状況です。子供のころから高脂肪、高カロリー食に馴染んでいると食環境がインスリン分泌能までも欧米化してしまうという結果です（図39）。インスリンが過剰に分泌され続けると、太りやすくなり、脂肪筋、脂肪肝、脂肪血管を起こしやすいということで、メタボの形成が加速されます。それから夜型社会ですね。日中が暑いこともあって活動が夜にシフトしており、大

図37



人のみならず、幼稚園児や学童の夜更かしや睡眠時間の不足が大きな問題となっています。不規則な生活はホルモンの分泌や体内時計を狂わせるリズム障害を引き起こし、肥満や糖尿病、高血圧症の引き金になることが医学的に解明されています。また、朝食の欠食や間食習慣・夜食習慣は肥満児を生み出す根源と言われます。沖縄の温暖で安定した気候も肥満の増加に一役、買っている可能性があります。四方を海に囲まれた沖縄は本州に比べて気温の日較差が非常に小さく、一日を通して±1度で変化する日も少なくありません。野生動物には“冷え込み”によって熱産生を誘導する仕組みが備わっていますが、沖縄に生きる人々にはそのような仕組みを働かせる必要がありません。世界的に見ても亜熱帯・熱帯に分布する島嶼圏に肥満者の割合が多い傾向にあります。

今日、御紹介させて戴きましたような沖縄の危

図38

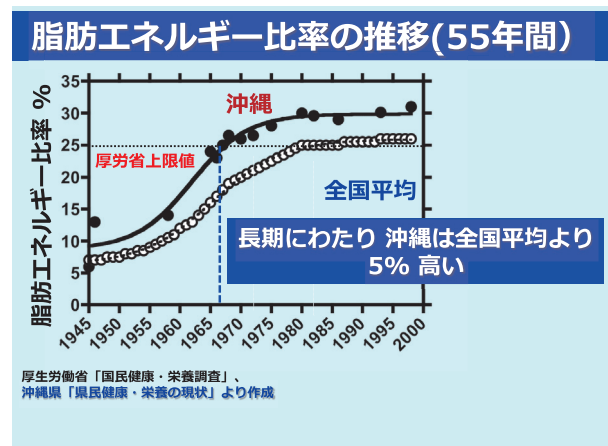
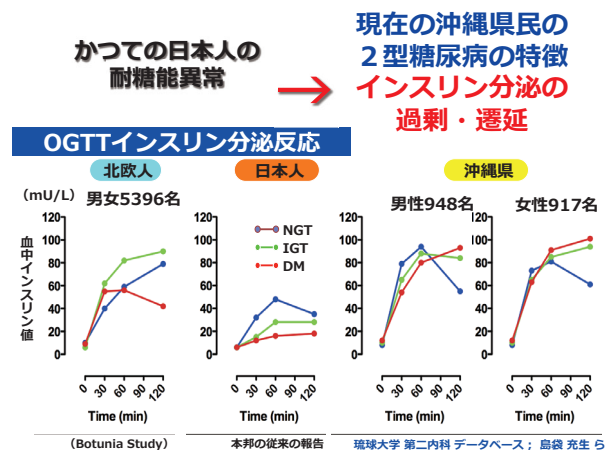


図39



機的な現状を踏まえ、私たちは沖縄県医師会の先生方、座長を戴きましたJ A共済連沖縄本部医長の安里哲好先生をはじめ重鎮の先生方の御指導の下、沖縄県に健康長寿を復活させることを目指して日夜、取り組んでおります。今年からスタートした文部科学省の大型研究経費プロジェクトでは私が研究代表者をつとめさせて戴いており、沖縄が健康長寿であった時代の食やライフスタイルからヒントを得て、メタボ病態の解明や新しい治療法の開発を進めております（図40）。本日の講演から、僅かなりとも先生方のヘルス・プロモーションや日々の御診療におけるヒントを見つけて戴けたら望外の喜びで御座います。講演の機会を与えて戴き、座長の労を御取り下さいました安里哲好先生、日本中から御集まり戴きましたJ A共済連の諸先生、関係各位の皆様には厚く御礼申し上げます。御清聴、誠に有難う御座いました。

図40

