

ヒトはなぜ、太ってしまうのか？

—— 栄養、カロリーと長寿・肥満の最新医学



益崎 裕章（ますざき・ひろあき） 大学院医学研究科・教授

肥満は地球規模の健康問題

米国では10人に9人が肥満（体格指数 $\parallel$ BMIが25以上）しています。我が国でも成人の3人に1人が肥満しています。先進工業国はもちろんのこと、インドや中国、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きました。例えば、糖尿病の危険性から肥満を眺めてみますと、規則的に運動をする、野菜や食物繊維をしっかりと取る、青身の魚などに含まれる多価不飽和脂肪酸をしっかりと取る、というように、生活習慣を工夫・改善しますと一定の割合で糖尿病の発症リスクを軽減できることがわかっています。一方、ひとたび太ってしまうと、肥満1度（BMIが25 $\sim$ 30）という軽度な肥満ですら糖尿病の発症リスクはなんと7倍にも膨れ上がり、BMIが30を超えますと

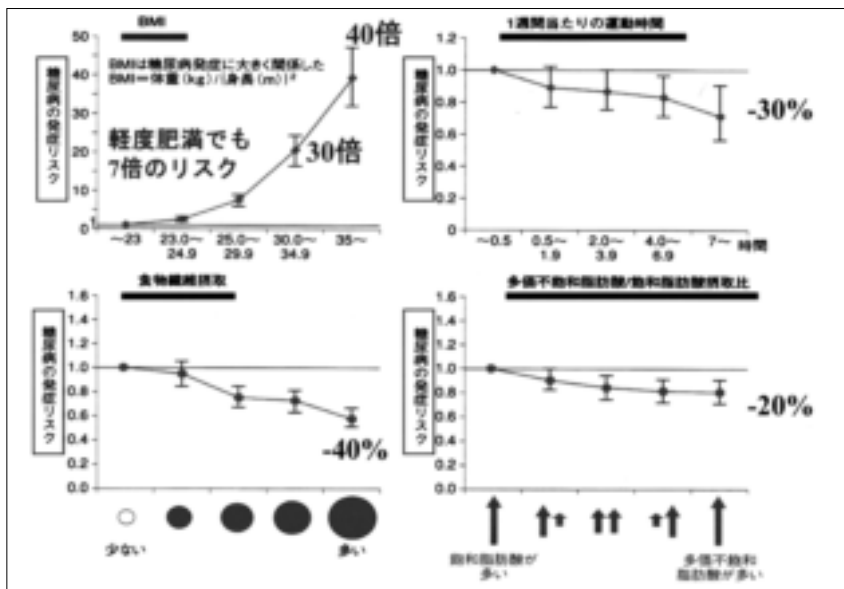


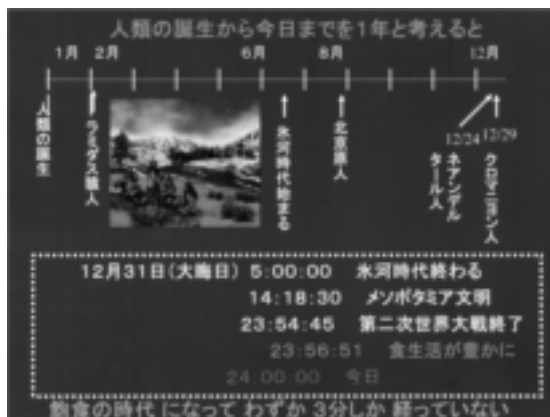
図1 糖尿病発症リスク

30倍、35を超えると40倍……というように飛躍的に上昇、生活習慣の地道な改善努力も、肥満の前にはあっけなく吹き飛んでしまいます(図1)。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。糖尿病になりますと20年分、血管年齢が早く老化します。最近の大規模な疫学研究によれば我が国の糖尿病患者は、成人男性の4人に1人、糖尿病予備軍まで含めると成人男性の6割にまで達しており、もはや病気というよりは社会現象のレベルに達しています。糖尿病や予備軍のひとつのおよそ4割からやがて狭心症や心筋梗塞が発症しますし、狭心症や心筋梗塞の患者さんの約7割は糖尿病か予備軍である、という深刻な状況です。中華人民共和国では1億人以上が既に糖尿病であるという報告もあります。

体重調節の驚異のメカニズム

肥満は1日にして成らず。例えば、平素、1日に平均して2,500キロカロリーを摂取している男性を例に挙げます。もし、この男性が2,500キロカロリーの僅か2%、これは

図2 人類カレンダー



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、これだけの僅かな量のオレンジジュース100ccを毎晩、寝る前に規則的に飲み続けると、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ります。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。

私たちはどうして太ってしまうのか。このメカニズムを分かりやすく説明するために有用なツール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(図2)。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、クロマニヨン人が出現し、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、寒いときに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分で状況がひっくり返り、今度は飽食の時代、高塩分の時代に突入しました。急激な環境の変化にからだのシステムがついていけないという事態に陥って

います。

イラクやサウジアラビアの砂漠に生息するイスラエルスナネズミという動物がいます。このネズミは強烈な日照りの中、岩の裏に生えているコケを餌にしながらほそぼそと省エネ体質で生きているネズミです。これを捕まえて私達が医学研究用として実験室で使っている普通の餌を与えますと、あっという間に太ってしまい糖尿病になります。このネズミはビーコンという儉約遺伝子を持っており、ヒトにもこの相同遺伝子があるのですが、肥満に直面する現代の人類の姿はこのイスラエルスナネズミとそっくりです。

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いました。ピマ・インディアンの先祖がモンゴル系民族ということでも注目されており、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にアラスカ、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定住したことが分かっています。

第2次世界大戦が終わり、米国政府が少数民族保護ということで彼らに住居、ビザ、砂糖、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肥満・糖尿病民族となっています。ピマ・インディアンの先祖はモンゴル系、日本人に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。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環境に住む。このよう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僅か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「肥満化」していくことになりかねません。

サバイバルのために進化してきたシステムが生活習慣病に

糖尿病は血糖を下げるホルモン、インスリンの作用が不十分になることで発症します。インスリンというホルモンは元来、飢餓に備えて、餌にありつけたときに、できるだけエネルギーを身体のために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、本来の貯金ホルモン、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。

血圧を調節するアンジオテンシンⅡやアルドステロンというホルモンも同様です。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、いつ雨が降るか分らない、いつ川に出合えるか分からない、そんな環境で生きていくためには水を飲めるときにため込んで血圧を維持し、塩分（ナトリウム）を体内に備蓄する必要がありました。これがレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と呼ばれる体液量の調節システムです。濃縮尿を作って体内に水分を温存し、濃い尿をふりかけて匂いを残し、自分の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、バソプレッシンも同様です。現在は、美味^{おい}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・アルドステロン系が持つフィードバック機構が働かなくなり、高血圧や

血管の機能障害を起こしてしまいます。

脂肪細胞ホルモン、レプチンも、元来の役割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脳下垂体機能を調整するホルモンです。飢えた状態では体脂肪量が激減するため、脂肪細胞が産生するレプチンの血中濃度が低下し、食欲を制御する脳のセンサー、視床下部に存在するレプチン受容体に作用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。一方、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、脳におけるホルモン作用の不応性（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。高カロリー食事、甘いものや高脂肪分の食事はもともと野生界に広く存在していたわけではないので、脳にとっては飢餓に備えたサバイバルに有利と判断され、脳の中で快楽を感じるようになっていきます。この「報酬系」と呼ばれる脳のシステムが働き過ぎる結果、甘味、高脂肪の食にハマってしまい（耽溺^{たんでき}を起こす）、正常な食欲調節が破綻してしまうことがわかってきました。肥満者の脳は麻薬中毒の時と類似した生化学的な反応が起きているという発見です。

肥満の研究ではネズミやマウスの実験とヒトの実験・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」が存在するという点にあります。今は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、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。

内臓脂肪とメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームという考え方は、生活習慣の乱れ（食べ過ぎ、脂肪・塩分、甘味成分の摂取過剰、運動不足、ストレス、生体リズム障害（夜更かし、睡眠不足、夜食、間食習慣など）を背景にして、たとえ、小太り肥満であっても皮下脂肪よりも内臓脂肪が溜まっている体型のヒトから糖尿病や高血圧症、脂質異常症、心筋梗塞が多く発病する、という臨床的な観察に基づいています。

内臓脂肪は、解剖学的に見ても生物学的に見ても皮下脂肪とは意味合いが大きく異なる脂肪組織です。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「おなかの中」の脂肪組織であり、吸い上げられた栄養を高濃度を含む静脈血が門脈に合流して肝臓に注ぎ込む経路に蓄積しているという特徴があります。このことがメタボリックシンドロームの病態に非常に大きな意味を持っています。下大静脈や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。消化管粘膜は身体の外、という点も重要です。細菌に由来する内毒素（エンドトキシン）や炎症関連物質を含め、消化管から吸収された栄養分、諸々の物質が門脈を通って肝臓に入っていく通り道に内臓脂肪が位置することに意味があります。

野生動物にとつての内臓脂肪はエネルギー貯蔵庫としてではなく、もともとは免疫的な役割を担ってきたという考え方があります。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などの免疫担当細胞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な臓器です。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重複する部分が多く、劣化（変性）脂質や高脂肪食などが内臓脂肪の炎症や機能障害を誘導することによって、内臓脂肪の機能を狂わせ、メタボリックシンドロームの病態につながっていくと考えられます。そもそも内臓脂肪が溜まっている野生動物は知られていません。内臓脂肪が溜まっているのはペット、あるいは公園や遊園地で人間が好き勝手に餌を与えている動物だけです。

ヒトでは、生活習慣病4大因子であるストレス、運動不足、過栄養、生体リズム障害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対して防御的に働いてくれます。乳癌や子宮癌の手術後、再発防止のために化学療法によって女性ホルモンを効きにくくすると患者さんがメタボになるという現象が起こります。また、男性ホルモンの感受性がある「前立腺癌」の治療として、男性ホルモンの働きを弱めると患者さんがメタボになるということも注目されています。加齢に伴って女性ホルモンが減っていくのをメノポーズと呼びます。加齢で男性ホルモンが減っていくのはアンドロポーズです。成長ホルモンが加齢に伴って減っていくのがソマトポーズです。成長ホルモンの落ち方が早い人がメタボになりやすいことも分かっています。

す。

成長ホルモンは文字通り、育ち盛りの成長に重要なホルモンですが、成人でも思春期の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療した成人 (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減ってしまう成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) という病気が発症します。この病気では内臓脂肪が溜まりやすくなり、糖代謝異常を招きやすいたことが知られています。また、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、仕事や人間関係のストレスに苛まれている現代人のメタボ・リスクと深く関係しています。

充分に太りきれない日本人の小太り体質がメタボを引き起こす

アメリカ合衆国成人の10人に9人はBMIが25を超えています。BMI30以上の成人も全体の3人に1人に達しています。しかし、軽度肥満の国である日本と米国との間で糖尿病の有病率はあまり変わりません。どうしてこのようなことが起こるのでしょうか。遺伝性の超肥満マウスに対してある遺伝子操作を脂肪組織に施し、“小太りマウス”を作ったという有名な実験があります。体型は超肥満マウスと野生型マウスの中間になりましたが、人工的に造り出された“小太りマウス”のほうが脂肪肝、脂肪筋が悪化しており、驚くべきことに、軽度肥満マウスの血糖値のほう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した。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、血管壁などに溜まるしかありません。脂肪筋、脂肪肝、脂肪血管、脂肪膵臓、脂肪心筋は、臓器の機能障害を引き起こし、糖尿病や高血圧、動脈硬化の原因となります。ピマ・インディアンと同じ遺伝的ルーツを持つモンゴル系アジア人は体質的に超肥満になりくいいため、過栄養が続いて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、脂肪心筋に陥ってしまう。異所性“脂質蓄積”と呼ばれる新しい考え方です。

エール大学のジェラル・シウルマン教授ら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。肥満型の糖尿病を患う入院患者さんに対する食事療法や運動療法によって脂肪筋が改善すると、2週間という短期間に骨格筋のインスリン感受性が回復し、血糖値が改善するという臨床データも報告されています。

胎生期環境が成人になったときの肥満感受性を決定する

最近、母親ラットに慢性的に脂っぽい“ジャンクフード”を与えると、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が報告されました。仔ネズミの脳の中では報酬系と呼ばれるオピオイド・ドパミン系が活性化されていました。最新号の『ネイチャー』誌には親ラットにずっと高脂肪食を与えておくと、生まれてきた仔ネズミにも糖尿病が起こりやすくなると

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くても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と呼ばれる新しい医学が急速に発展しています。

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社会風潮などが相俟って、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ると空腹感で母親マウスは常にイライラしています。母親マウスはひもじい思いをしながらも何とか出産しますが、仔ネズミはやはり小さく生まれてきます。ところがこの仔ネズミたち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りました。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グングン上昇していきます。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実例です。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……と思われませんが、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と泣いていたり、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、1日僅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

すが、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ことが知られています。

日本屈指の肥満県、糖尿病県となった沖縄の健康長寿復興策

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（沖縄クワイシス）。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。長い間、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信じられてきました。農耕を主体にした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（インスリンを分泌する細胞）の機能が丈夫でない、と言われてきたわけです。しかし、最近の沖縄県民のデータを見ますと、インスリン分泌の能力は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。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わけで、メタボの形成が加速されます。

夜型社会の影響も大きいと言えます。日中が暑いこともあって活動が夜にシフトしており、大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

ホルモン分泌や体内時計を狂わせる生体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ります。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も言われます。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土に比べて気温の日較差が非常に小さく、1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。

琉球大学医学部では沖縄の危機的なメタボの現状を踏まえ、沖縄県に健康長寿を復活させることを目指して日夜、研究に取り組んでいます。先頃、スタートした文部科学省のプロジェクトでは沖縄が健康長寿であった時代の食やライフスタイルにヒントを得て、メタボの病態解明や新しい治療法の開発を進めています。

参考文献

益崎裕章『肥満症の内分泌学的解析』（平成23年度日本内科学会学術総会教育講演 日本内科学会雑誌（日本内科学会）、2011年）

益崎裕章『肥満症の外来診療ガイドライン』（ガイドライン外来診療2011、日経メディカル開発、2011年）

益崎裕章『臓器系栄養学代謝系（脂肪組織の栄養）テキストブック臨床栄養医学』（日本臨床栄養学会、2009年）

編集委員

大城貞俊（教育学部准教授・編集委員長）

大城 肇（琉球大学理事・副学長）

親川兼勇（琉球大学理事・副学長）

山崎秀雄（琉球大学副学長）

川本康博（農学部長）

喜納育江（国際沖縄研究所・教授）

普遍への牽引力 ～やわらかい南の学と思想4

2012年3月20日 初版第1刷発行

編 者 琉球大学

発 行 所 沖縄タイムス社

〒900-8678 那覇市おもろまち1-3-31

Tel 098-860-3591 Fax 098-860-3830

印刷・製本 文進印刷株式会社

ISBN978-4-87127-204-9 C0000 Printed in Japan