

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会

アレルギー反応は メタボリックシンドロームにも関連

近年、肥満とアレルギー疾患の関わりを示唆する報告が散見されるようになってきた。同学会の会長企画講演(座長=福井大学・眞弓光文副学長)で、琉球大学大学院内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)の益崎裕章教授は、メタボリックシンドロームの病態について解説。加えて、アレルギー疾患への関与が指摘されるマスト細胞が、肥満によって病態が増悪する乾癬にも影響を及ぼすなど、メタボリックシンドロームとアレルギー反応に関連性が見

いだされる点に言及した。

マスト細胞を欠損、安定化させる と肥満や糖代謝を改善

益崎教授は、人類が肥満状態となる原因を脂肪細胞科学の観点から論じ、脂肪組織から産生され、食欲や代謝を調節するホルモンであるレプチンの欠損がその一要因とした。

このレプチンの働きかけを受けるのが自律機能を調節する視床下部であり、視床下部は、食事によって脳内報酬系という神経系を刺激し、食

欲を抑制する。しかし、肥満症や糖尿病の原因となる高脂肪食は、食事による脳の認識を乱してしまうという。

過剰摂取された高脂肪食は、肥満を助長する腸内細菌を増加させ、脂肪筋、脂肪肝、脂

肪腺、脂肪血管を形成し、それらが、脂質代謝異常などを引き起こすアディポカインの分泌異常、インスリン抵抗性、臓器機能障害を引き起こす。

このように説明した上で、肥満脂肪組織が、小胞体ストレス、局所栄養異常、低酸素といった多様な代謝ストレスにさらされ、慢性炎症の状態にある点に着目し、肥満とアレルギー疾患との関連性を考察した。

具体的には、肥満状態だと病態が増悪するとされる尋常性乾癬では、炎症や免疫反応などに重要な役割を持ち、各アレルギー疾患を発症するI型アレルギー反応の主体となるマスト細胞の増加が見られるとした。そのため乾癬の治療では、薬物の投与だけでなく、減量も並行すると奏効するという。基礎研究でも、マスト細胞を欠損させたり、マスト細胞安定化剤を投与したりしたマウスでは、高脂肪食肥満や糖代謝異常を著明に改善したことが示されている。

11β-HSD1が 肥満病態解明の鍵に

また、抗炎症、抗アレルギー作用を持ち、ステロイド薬などに含まれるグルココルチコイドを活性化する

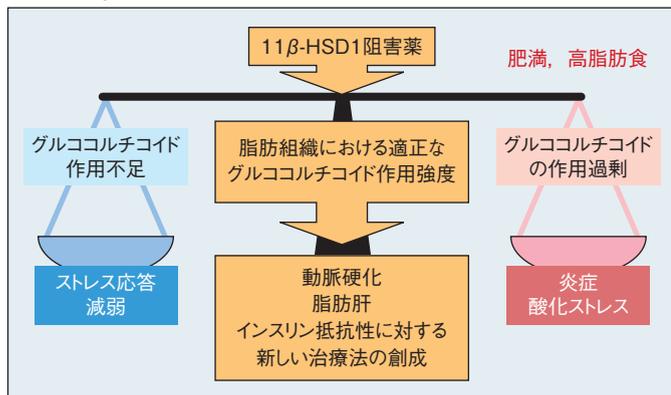
酵素、11β-HSD1とメタボリックシンドロームとの関わりについても検討。メタボリックシンドロームに類似した症状を呈するクッシング症候群症例では、11β-HSD1の発現・活性の上昇が確認されたとした。

一方、11β-HSD1阻害薬が、マクロファージによる炎症性サイトカインの放出を抑制し、脂肪細胞においても、同酵素を阻害すると、腫瘍壊死因子(TNF)-αによって誘導される炎症性シグナルを抑制するといった知見も報告されている。よって、メタボリックシンドロームの治療では11β-HSD1を阻害し、グルココルチコイドの作用を適正にコントロールする必要があるとした(図)。

さらに、薬剤だけに頼らず食行動の変容によって、肥満・糖尿病を制御すべきであると強調した。

以上から、メタボリックシンドロームとアレルギー疾患は炎症という共通病態を持ち、その適切なコントロールが肝要であることが明らかになった。益崎教授は、11β-HSD1の重要性に言及し「内臓脂肪型肥満の病態を解明する鍵となり、その特異的阻害薬は新しい2型糖尿病治療薬になりうる」と期待を寄せた。

〈図〉11β-HSD1阻害によるメタボリックシンドロームの治療



(益崎裕章氏提供)