

## 総説

『三つ子の魂百まで!』  
子供の食育が人生を決める

We are What We Ate and What We are Eating

益崎 裕章

Hiroaki Masuzaki

小塚 智沙代

Chisayo Kozuka

仲村 英昭

Hideaki Nakamura

屋比久 浩市

Kouichi Yabiku

(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))

E-mail: hiroaki@med.u-ryukyuu.ac.jp

## Key Words

- 高脂肪食
- 食の嗜好性
- 胎生期低栄養
- エピジェネティクス
- 小胞体ストレス
- 視床下部

食・栄養の乱れは  
次世代のメタボリック  
シンドロームを左右する

生活習慣の欧米化を背景にして、肥満症は地球規模の大きな健康問題となっている。世界一の肥満国である米国をはじめ、各国で肥満症治療薬の開発に莫大な資金と時間、マンパワーが投入されてきたが、これまでに開発された薬剤は効果が不十分な例や、精神症状や心臓に対する副作用を引き起こす例も少なくなかった。実際、1999年の脂質吸収阻害剤（リパーゼ阻害剤）、Xenical<sup>®</sup>（Roche社）以降、米国FDA（Food and Drug

## Summary

Class ★★★★★  
専門医向け

It is important to note that the future risk of cardiometabolic diseases exists for infants with low birth weight/intrauterine growth retardation (IUGR). IUGR causes a premature leptin surge in the neonatal period in mice, and conceivably, through a number of epigenetic mechanisms, it may induce hypothalamic leptin resistance in adulthood. Furthermore, recent research highlights that high fat diet-induced endoplasmic reticulum (ER) stress exclusively in the hypothalamus plays a crucial role in the development of obesity and preference for fatty foods.

The ER is an intracellular organelle involved in protein folding and apoptosis. The accumulation of misfolded proteins in the ER, termed ER stress, is involved in the pathophysiology of diabetes, obesity, cancer, neurodegenerative and autoimmune diseases. Recently, we provided the first evidence that brown rice and its major component,  $\gamma$ -oryzanol, ameliorate glucose dysmetabolism in mice fed high-fat diet (HFD), accompanied by reduction of hypothalamic ER stress. Here we review the update of molecular mechanisms on preference for fatty foods as well as non-genetic intergenerational transmission of metabolic diseases from parents to children.

Administration) ではつい最近まで長期的に服用可能な抗肥満薬を承認しておらず、生活習慣の改善、とりわけ食行動変容を促すプログラムの開発は、新規の抗肥満薬開発に代わる大きなトレンドとなりつつある<sup>1)</sup>(図1)。

沖縄は長い間、世界屈指の長寿地域として知られ、“百寿”に達する健康長寿老人が多く暮らしている。2004年、タイム誌に沖縄の健康長寿が取り上げられたとき、“100歳まで健康で長生きをしたければ沖縄に学ぼう”という

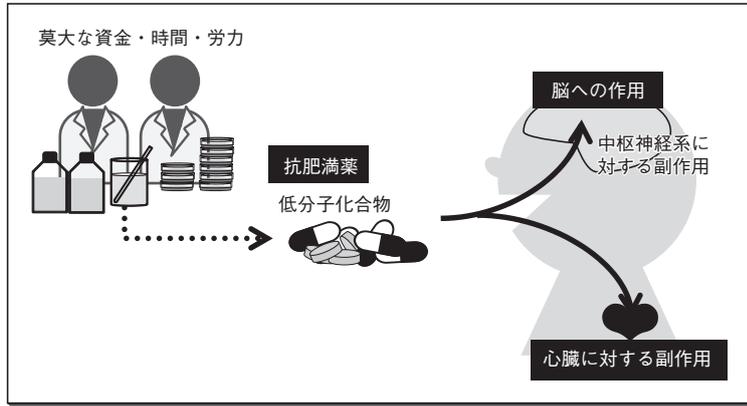


図1. 薬剤による肥満症治療の課題

1999年 Xenical (Roche 社) 以降つい最近まで、FDA では長期服用が可能な新たな抗肥満薬が認可されなかった。食行動変容を活かした肥満症、高血圧症、糖尿病制御の新しいアプローチが注目されはじめています。

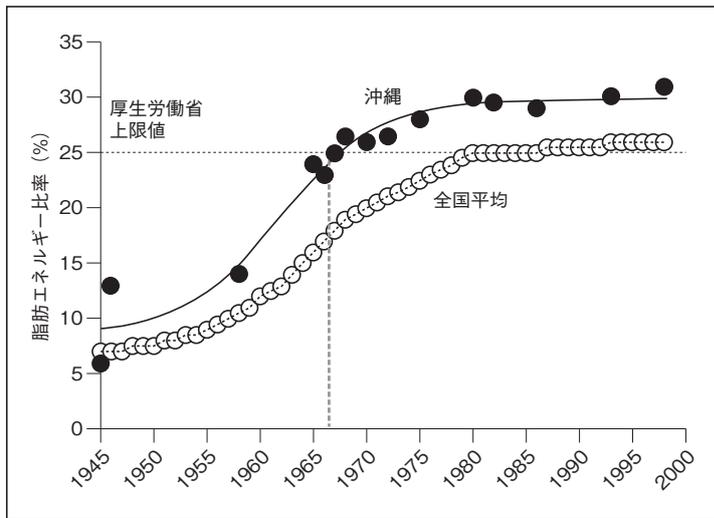


図2. 脂肪エネルギー比率の推移 (55年間)

長期にわたり沖縄は全国平均より脂肪エネルギー比率が5%高い。高脂肪食はインスリン抵抗性、インスリンの遅延・過剰分泌を誘導する。

(厚生労働省：国民健康・栄養調査、沖縄県「県民健康・栄養の現状」より引用改変)

キャッチコピーが表紙を飾った。しかし皮肉なことに、タイム誌にこの特集が組まれたとき、沖縄の健康長寿には急速な崩壊が始まっていた。後に「沖縄クライシス」と呼ばれるようになっ

たこの現象は、当時から8年が経過した今も悪化の一途をたどっている。

高脂肪、高塩分、保存食の大量消費スタイルに子供時代から親しんできた男性、特に壮年・還暦世代を中

心に、肥満症、2型糖尿病が急増し、糖尿病性腎症に起因する人工透析の導入率、致死的心血管・脳血管イベントの発生率は日本屈指のレベルに達している<sup>2)</sup>。戦後の沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は、一貫して全国平均よりも5%前後上回っており(図2)、日常的な高脂肪食習慣はインスリン抵抗性やインスリン分泌の過剰・遷延化を引き起こし、肥満症、2型糖尿病、心血管病の発症リスクを高めていると考えられる。

野生界に存在しない高脂肪食は、脳の食欲調節機構を攪乱し、身体が必要とするカロリー以上に食べてしまう過食行動を引き起こす<sup>3)</sup>。肥満は一朝一夕にできあがるものではなく、日々の摂取カロリーの小さなズレが1年、2年と積み重なった結果である。成長期以降の体重の恒常性維持は、さまざまな生命現象の中でも“特筆すべき精妙さ”で調節されており、健康人であれば年間±1%以内のわずかな変動に収まるといわれる。一方、1日に摂取すべき適正カロリーをわずか2% (体重60kgの成人の場合、オレンジジュース100ccに相当) オーバーした生活を10年間続けると、25kgの体重増加をもたらす計算になる<sup>4)</sup>。

本稿では、食の嗜好性を規定する脳内メカニズム解明の進歩を中心に、小児・学童期における食の問題や母体の食行動や栄養状態が、次世代のメタボリックシンドロームのリスクに及ぼすインパクトについて最近の知見を紹介したい。

## 胎生期から始まるメタボリックシンドローム

第二次世界大戦末期のオランダではナチス・ドイツによる出入港禁止措置のために深刻な食料難に陥った地域があり、オランダ飢饉 (Dutch famine) として知られている (図3)。その後の大規模な疫学調査の結果、胎児期に母体がオランダ飢饉を経験した成人で高血糖や過体重をきたした割合が有意に高いことが明らかとなり、生活習慣や遺伝的な素因に加え、胎生期、新生児期の環境要因が成人になってからのメタボリックシンドローム発症リスクに影響するという仮説が注目されている<sup>5)</sup>。

マウスの実験でも、栄養不足の状態ですぐに飼育した母体から誕生したマウスは小さく生まれるが、その後、肥満や糖尿病、高血圧症をきたしやすくなる<sup>6)</sup> (図4)。このメカニズムを解く鍵は、代表的なアディポカイン、レプチンの分泌調節と関わりが深い。レプチンは、脂肪細胞が中枢神経系に対してエネルギーの備蓄状況を伝え、食欲や糖代謝を制御する“担い手”として機能するが<sup>7)</sup>、母体が低栄養に曝されると生後のレプチン濃度の調節 (レプチンサージと呼ばれる一過性の血中濃度の上昇) が大きく失調し、タイミングがずれるために視床下部のニューロンネットワークが適正に構築されない。実際、遺伝的にレプチンを欠損する肥満マウス、*ob/ob* マウスの視床下部神経回路は深刻に破綻しており、新生児

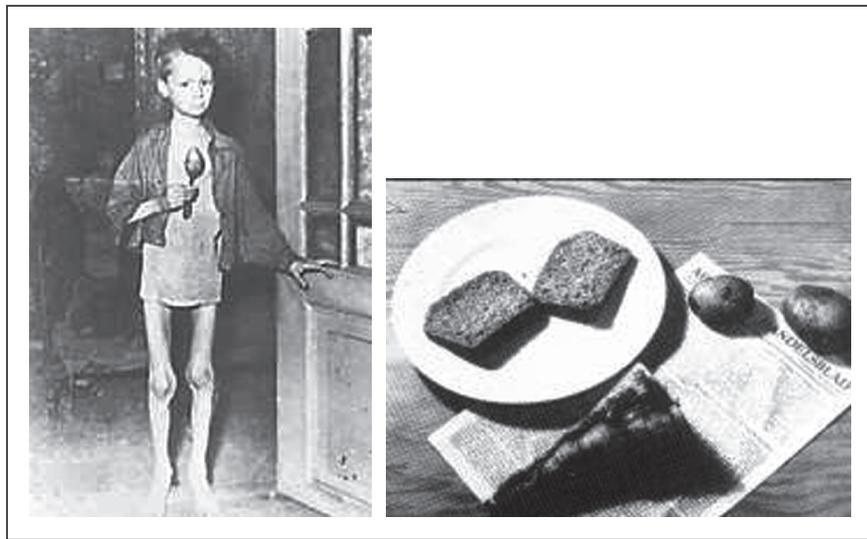


図3. 第二次世界大戦末期オランダの飢饉

大戦末期の1944年秋から約半年間、ナチス・ドイツによる出入港禁止措置のため、オランダの一部の地域でひどい食料難に陥った。配給は大人1人当たり700kcalまで落ち込み、人々は食糧漁りに奔走し、「オランダ飢饉」(Dutch famine)と呼ばれている。

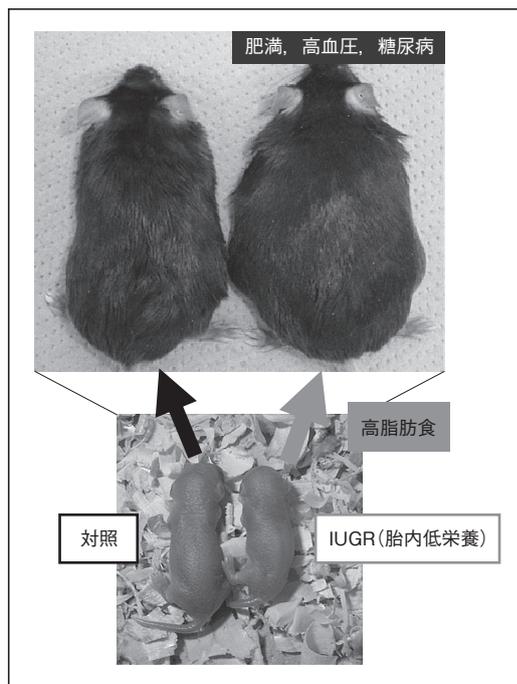


図4. 胎内低栄養が出生後のメタボリックシンドローム感受性を高める

低栄養母体から出生したマウスは、出生後のレプチンサージの早期化が一因となって、視床下部摂食調節ニューロンの構築や摂食調節ペプチドの調節異常を生じる。この現象はマウスの系統に関係なく野生型マウスで普遍的に再現されることから、エピジェネティックな機序による“肥満感受性”獲得の可能性が示唆される。

期からレプチンを適正なタイミングで注射すると、この神経ネットワークが正常化に向かうことも証明されている<sup>8)</sup>。妊娠中の無理なダイエットや偏食が、次世代の生命の“将来の疾患リスク”を規定する可能性を示唆している。

### 食行動と代謝病をめぐる エピジェネティクス

エピジェネティクスとは、DNAの塩基配列の変化を伴わない情報記憶と遺伝子の発現調節であり、発生や分化など多様な生命現象に関わっている。エピジェネティクスはDNAメチル化やヒストンの修飾、クロマチン構造の形成とリモデリングなどにより制御される。近年、micro-RNAやsmall RNAによる転写後の発現調節も関与することがわかってきた。当初主に癌領域において研究されてきたが、代謝病、メタボリックシンドロームとの関連も急速に解明されつつある。

遺伝子改変マウスを用いた研究から、ヒストン脱メチル化酵素Jhdm2aの機能欠損によりPPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$ ) やUCP-1 (uncoupling protein-1) などの“燃焼系”遺伝子発現が低下し、肥満をきたすことが報告されている<sup>9)</sup>。肥満関連遺伝子として有名なFTOは、DNA/RNA脱メチル化酵素であることも興味深い<sup>10)</sup>。レプチン遺伝子はプロモーター領域にメチル化の標的となるCpGアイラン

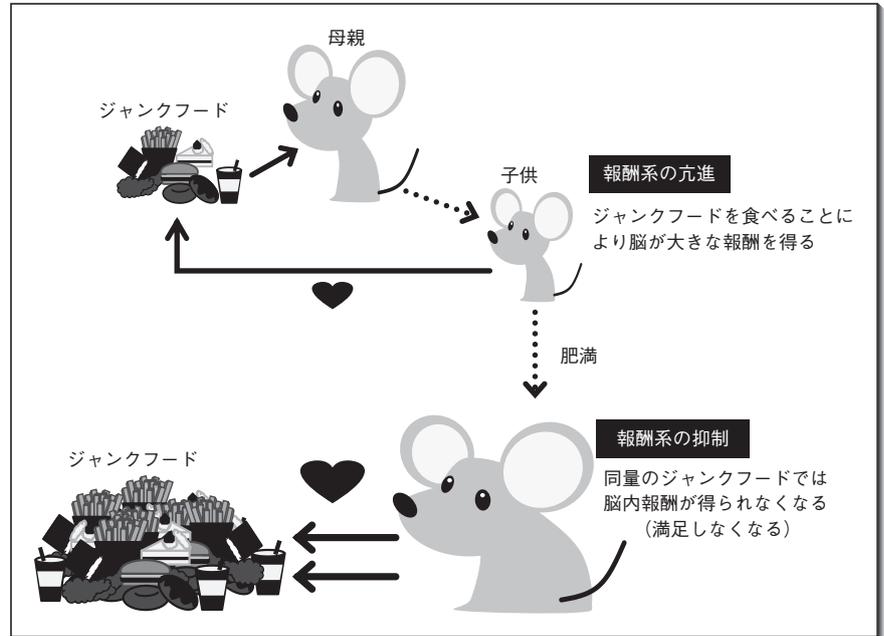


図5. 母親ラットの高脂肪食習慣が仔ラットの高脂肪食に対する嗜好性を高める

ドと呼ばれるCGに富む領域を含んでおり、高脂肪食がレプチンのDNAメチル化を誘導することが示されている<sup>11)</sup>。胎生期から乳幼児期の栄養環境によるエピジェネティクスの変化が、将来の心血管病や糖尿病、肥満などの代謝疾患の発症リスクを高める可能性が指摘されており、ピマ・インディアンの研究から、妊娠中に糖尿病を患っていた母親から生まれた子供は、糖尿病でない母親から生まれた子供に比べ、若年発症の糖尿病の割合が10倍も高かった<sup>12)</sup>。父親のSprague-Dawley (SD) ラットに対する慢性的な高脂肪食負荷により、次世代のメス仔ラットが膵臓 $\beta$ 細胞機能不全から糖尿病を発症することも報告されている<sup>13)</sup>。次世代のメス仔ラットではカルシウム、MAPK、Wntシグナル系、

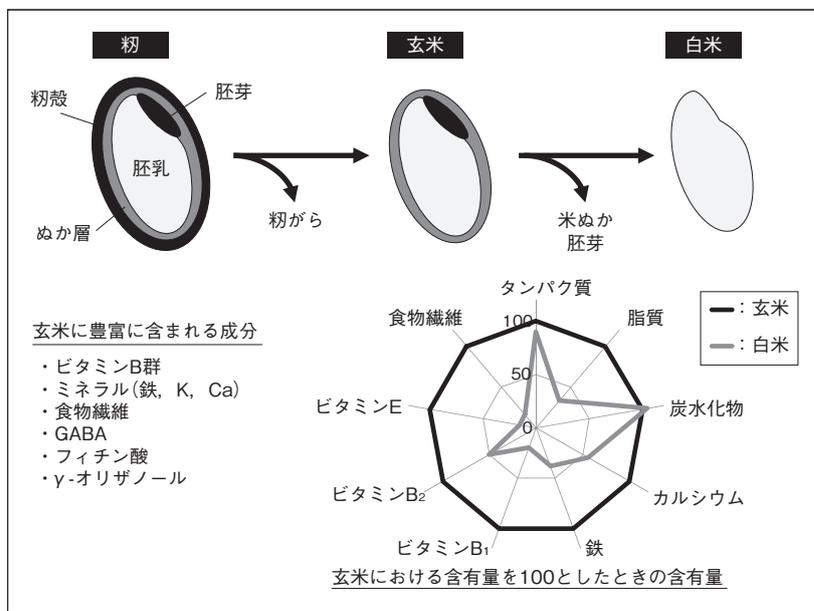
アポトーシス、細胞周期などに関わる遺伝子発現制御が大きく変化しており、特にII13ra2遺伝子のメチル化が著しく減少していた。哺乳類において、食の異常に伴うエピジェネティックな変化が次世代に伝達され、糖尿病を誘発するという衝撃的な初めての報告であった。

また、胎生期に母親ラットがジャンクフードを与えられていた仔ラットの脳では報酬シグナル系、ドパミンシグナル伝達を担う $\mu$ -オピオイド受容体やDAT (dopamine active transporter) の腹側被蓋野 (VTA) における遺伝子発現が亢進しており、報酬刺激が増強されて幼少期にはジャンクフードを嗜好して肥満する。一方、成獣期になると、慢性的なジャンクフード過剰摂取により一転、 $\mu$ -オピオイド受容体

や DAT 遺伝子の発現低下が起こり、報酬刺激が得られにくくなり、今度はジャンクフードへの依存が強くなるという悪循環を形成することが報告されている<sup>14)</sup>(図5)。ジャンクフードへの依存が親から子へと受け継がれる可能性を示しており、食行動の変容に基づく肥満・糖尿病制御の重要性が示唆される知見の一つである。

### 天然食の中に メタボリックシンドローム改善の鍵を見出す

種々の疫学研究により、2型糖尿病の発症予防に玄米が有用であることが示されてきたが、その分子機構は未解明であった。筆者らの研究チームは最近、玄米成分が高脂肪食に対する嗜好性を軽減させることにより抗肥満・抗糖尿病効果を発揮すること、さらに、玄米に高濃度に含まれる成分、 $\gamma$ -オリザノールがその効果発現に深く関与していることを世界で初めて明らかにした<sup>15)</sup>。私たちは、摂食調節をつかさどる視床下部における小胞体 (ER) ストレスが高脂肪食に対する嗜好性に関与しており、高脂肪食の摂取によって視床下部における ER ストレスが亢進すると、一段と高脂肪食に対する嗜好性が強くなり、高脂肪食への依存(耽溺)に陥る悪循環が形成されていることを新たに見出した。人類が古来、慣れ親しんできた天然食の中に、健康的な食行動への回帰を促す“抗メタボ物質”が豊富に含まれているという発見



は画期的であり、食行動変容に注目した、全く新しい肥満症、2型糖尿病の予防法、治療法の確立が期待される。

玄米とは稲の果実、籾から籾殻を取り除いたものであり、玄米からぬかと胚芽を取り除き、胚乳のみの状態にしたものが精白米である。玄米はかつて「天然の完全食」と呼ばれ、食物繊維、ビタミン、ミネラルなど、多彩な栄養成分をバランスよく豊富に含んでおり、食後高血糖を抑制する低GI (glycemic index) 食品としても注目されている(図6)。健康長寿を謳歌した時代、沖縄地域では玄米を食し、また玄米をひいて煮込み、生姜や黒糖で味付けした玄米ドリンクが広く愛飲されていた。

玄米には、ビフィドバクテリウム属やラクトバシラス属など、“善玉菌”

と総称される乳酸菌の増殖を促す食物繊維も豊富に含まれている<sup>16)</sup>。特定の腸内細菌の作用によって、本来であれば消化・吸収できない多糖類を吸収可能な単糖類へ分解し、過剰なエネルギー吸収を誘導してしまうことや、脂肪細胞における脂肪蓄積調節に関与することが示されており、腸内細菌叢のバランスと肥満症、2型糖尿病との関連が注目されている<sup>17)</sup>。腸内細菌叢の組成を健康体質に改善する“プレバイオティクス”としての玄米の作用にも大きな期待が寄せられている。

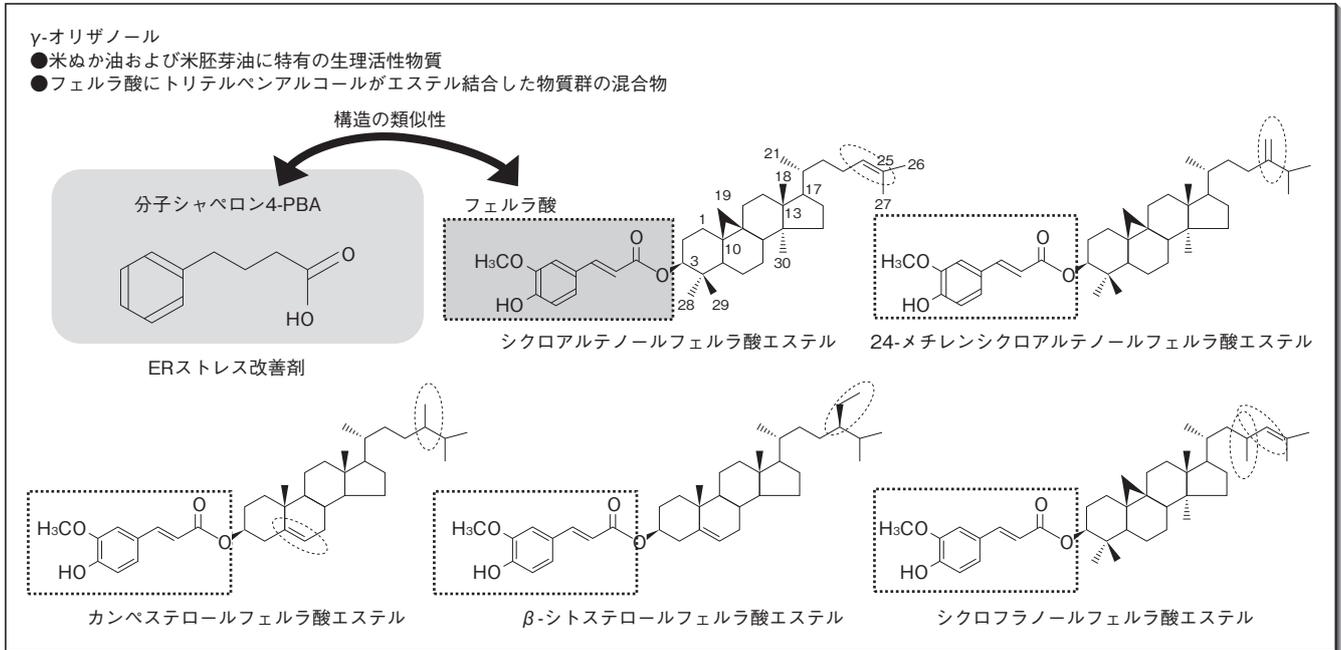


図7. γ-オリザノール  
フェルラ酸は神経細胞における ER ストレスを抑制する。

(文献21より引用改変)

玄米成分が食行動変容と代謝改善に与えるインパクト

γ-オリザノールは、1953年に金子、土屋らにより玄米中から分離抽出された数種のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル化合物で、天然食品の中では米ぬかにはほぼ特有の成分である<sup>18)</sup>(図7)。ウサギを用いた実験により、経口投与されたγ-オリザノールは血液脳関門を通過して脳に分布することが示されている。元来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に作用して自律神経機能調節に関わることから、更年期障害や

過敏性腸症候群、脂質異常症に対して臨床応用されてきた<sup>19)</sup>。抗酸化作用やメラニン生成抑制作用、紫外線吸収作用もあり、化粧品や食品添加物にも幅広く応用されている。

私たちは、高脂肪食に対する嗜好性を評価するために、“マウスに通常食と高脂肪食を同時に与え、自由に選択させる”実験を施行した(図8)。マウスはヒトと同様に、高脂肪食に対する嗜好性が極めて強く、通常食と高脂肪食を同時に給餌してマウスに選択させると、ほぼ100%が高脂肪食を好んで食べるために肥満をきたす。そこで、マウスに与える通常食、高脂肪食の炭水化物の一部を等カロリーの玄米粉末あるいは白米粉末で置換した餌を作成

してマウスに与えたところ(図8)、通常食と高脂肪食、それぞれの炭水化物の一部を玄米粉末で置換した餌を同時に給餌したマウスのグループでのみ、高脂肪食に対する嗜好性が顕著に軽減され、結果的に高脂肪食肥満が明らかに抑制された<sup>15)</sup>(図9)。

高脂肪食、特に特定の構造を有する脂肪酸は、視床下部や海馬などでToll-like 4受容体シグナルを介してERストレスを増加させることが知られている(図10)。マウスに通常食と高脂肪食を同時に与えて自由に選択させる実験の中で、ERストレスを軽減する低分子シャペロンである4フェニル酪酸(4-PBA)を同時に投与しておくと、マウスが高脂肪食を選択する割

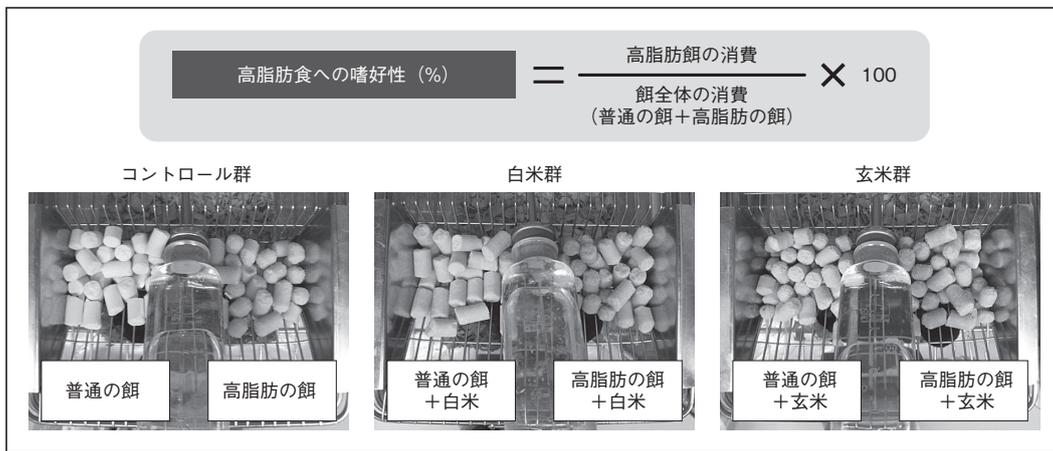


図8. 高脂肪食に対する嗜好性の評価

普通の餌と高脂肪の餌を同時に与えてマウスに自由に選択させ、それぞれの餌の消費量を比較する。

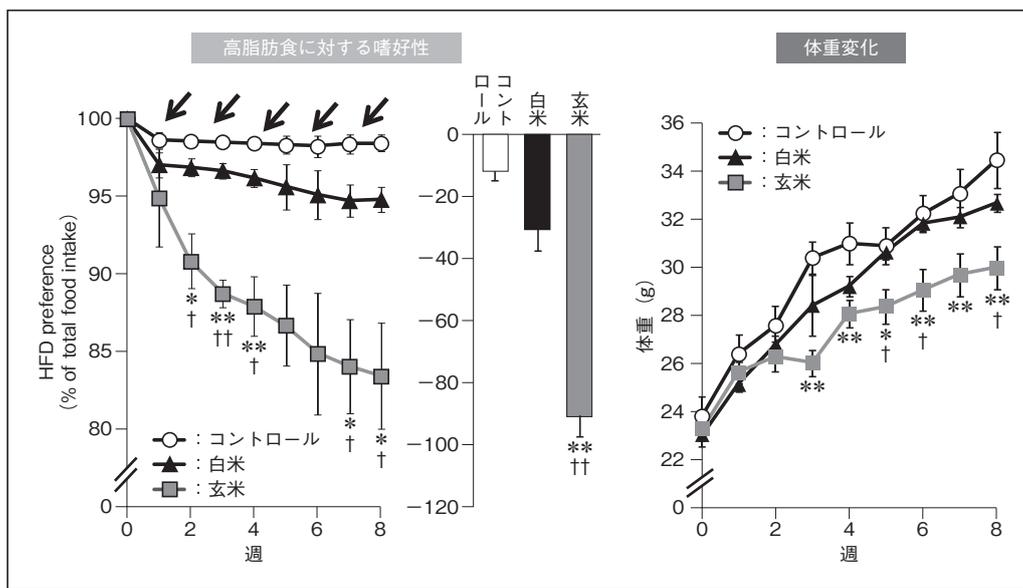


図9. 玄米混餌による高脂肪食に対する嗜好性の緩和

C57BL/6J ♂ 8~16週齢, n = 8. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 vs コントロール, †: p<0.05, ††: p<0.01 vs 白米

合が有意に減少し、結果的に高脂肪食肥満や高血糖が緩和された<sup>15)</sup>。高脂肪食は視床下部におけるERストレスを上昇させ、上昇したERストレスが高

脂肪食嗜好性を一層強化するという悪循環の存在が初めて明らかになった(図11)。

玄米粉末を混合した高脂肪食を“選

択”したマウスでは、食後高血糖や耐糖能異常が明らかに改善された。白米粉末を混合した高脂肪食を選択したマウスでは、これらの効果は認められな

総説

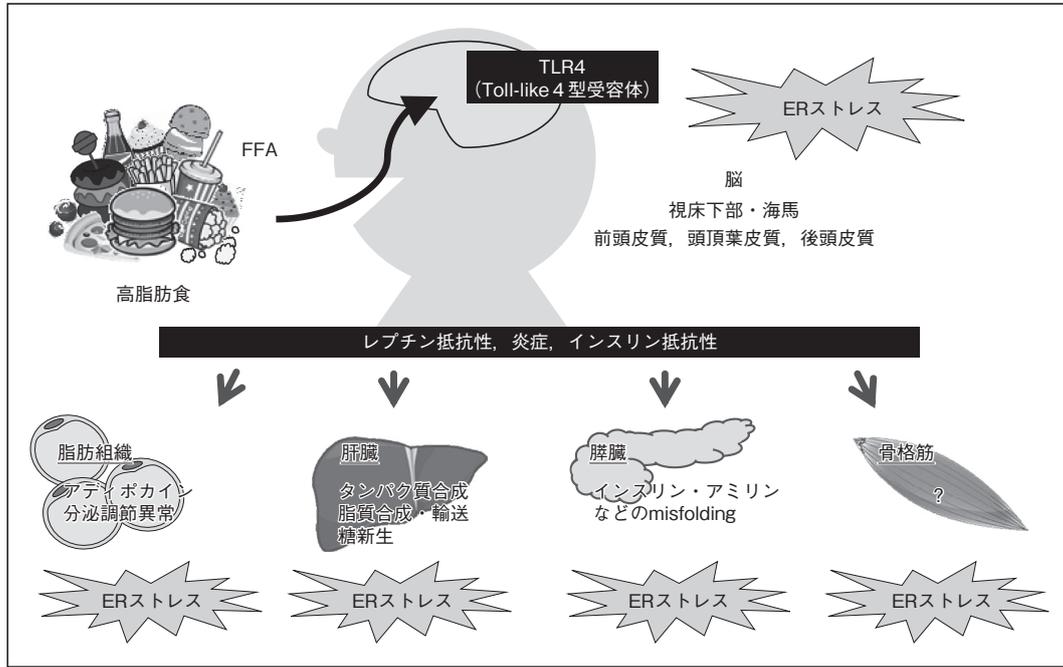


図10. 高脂肪食の摂取による ER ストレス亢進

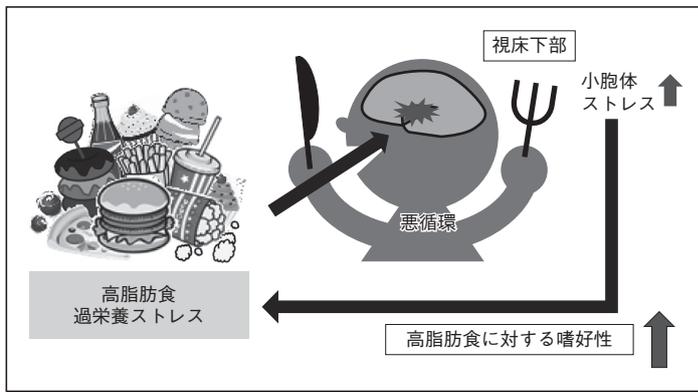


図11. 高脂肪食は視床下部 ER ストレスの亢進を介して、更なる高脂肪食への依存を招く

分子栄養学による食行動  
変容のメカニズム解明

高脂肪食に対する嗜好性が変化するメカニズムとして、私たちは視床下部における ER ストレスに注目した。小胞体はタンパク質の合成、修飾、立体構造への折りたたみをつかさどるオルガネラであり、正常に折りたたまれないタンパク質が小胞体に蓄積し、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response : UPR) が活性化した状態が ER ストレスである。肥満モデル動物の視床下部では、ER ストレスの亢進によりレプチン抵抗性が惹起され、摂食抑制作用が減弱していることが示されている<sup>20)</sup>。

かった。高脂肪食負荷マウスに対する  $\gamma$ -オリザノール経口投与において、玄米粉末を混合した高脂肪食を“選択”したマウスと同様の糖代謝改善効果が認められることから、玄米による糖代

謝改善作用の一部には  $\gamma$ -オリザノールが関与していると考えられた。

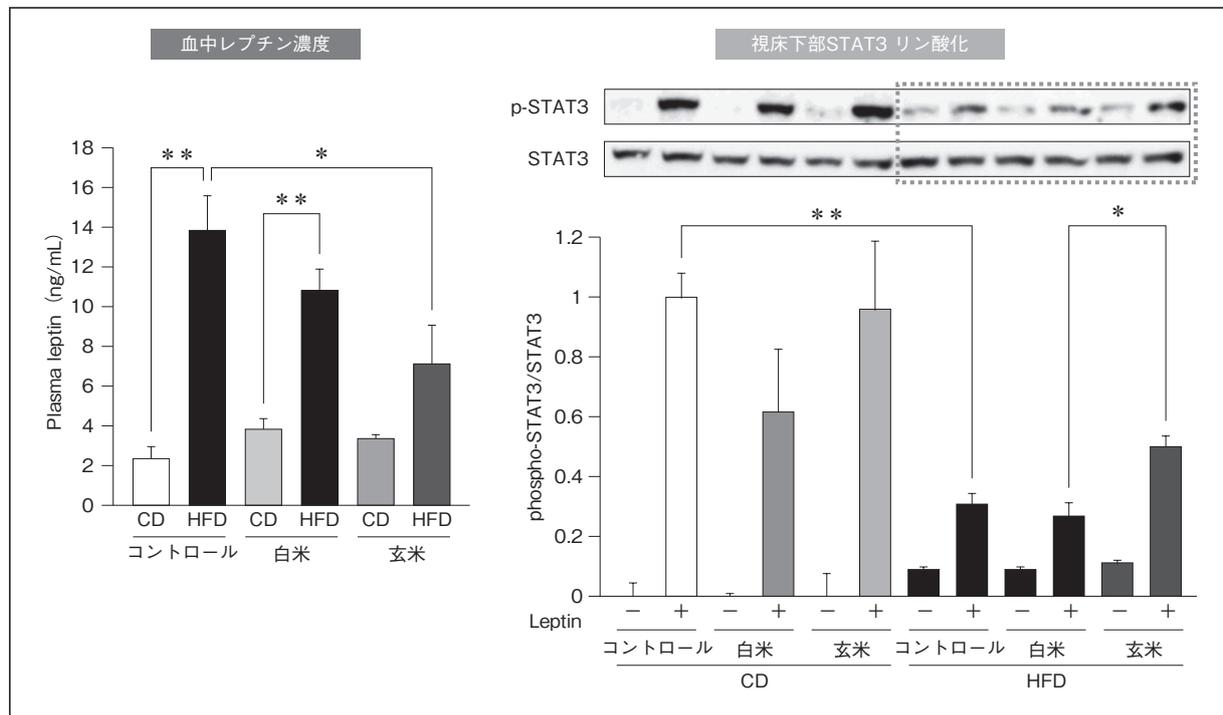


図12. 玄米混餌は高脂肪食が惹起するレプチン抵抗性を改善する  
C57BL/6J ♂ 18週齢, n = 3 ~ 6, \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01

高脂肪食負荷マウスでは視床下部におけるERストレスが亢進していたが、白米粉末を混合した高脂肪食を選択したマウスの視床下部でも同様の結果であった。一方、玄米粉末を混合した高脂肪食を選択したマウスの視床下部ERストレスは、通常食を給餌したマウスと同程度にまで抑制されており、高脂肪食によって視床下部ERストレスが亢進するのを玄米成分が抑制していることが確認された。玄米粉末を混合した高脂肪食を選択したマウスでは、レプチン刺激下での視床下部STAT3リン酸化が有意に改善し、血中レプチン濃度の低下と合わせてレプチン感受性が回復していることが示唆

された(図12)。 $\gamma$ -オリザノールを経口投与した高脂肪食負荷マウスにおいても、用量依存的に視床下部におけるERストレスの亢進が抑制され、視床下部におけるレプチン感受性が回復した<sup>15)</sup>。

ケミカルシャペロンと呼ばれる低分子化合物は、小胞体におけるタンパク質の折りたたみを補助することにより小胞体の機能を改善する“ERストレス抑制剤”である。4PBAは血液脳関門を通過し、中枢神経系にも作用する。興味深いことに、 $\gamma$ -オリザノールの構造の一部を担うフェルラ酸は4PBAの構造と極めて類似しており、神経細胞におけるERストレスを抑制

することが報告されている<sup>21)</sup>(図7)。私たちはHEK293細胞を用いて、 $\gamma$ -オリザノールがツニカマイシンによって誘導されるERストレス応答性領域の転写活性を有意に抑制することを初めて明らかにし、 $\gamma$ -オリザノールが分子シャペロンとして機能することを証明した<sup>15)</sup>(図13)。また、胎児マウス大脳皮質由来神経細胞初代培養系を用いて、 $\gamma$ -オリザノールがツニカマイシンによって誘導されるERストレス関連分子の遺伝子発現を有意に抑制することを実証した<sup>15)</sup>。経口摂取された $\gamma$ -オリザノールは、血液脳関門を通過して脳に到達し、神経細胞におけるERストレスを抑制し、高脂肪食に対

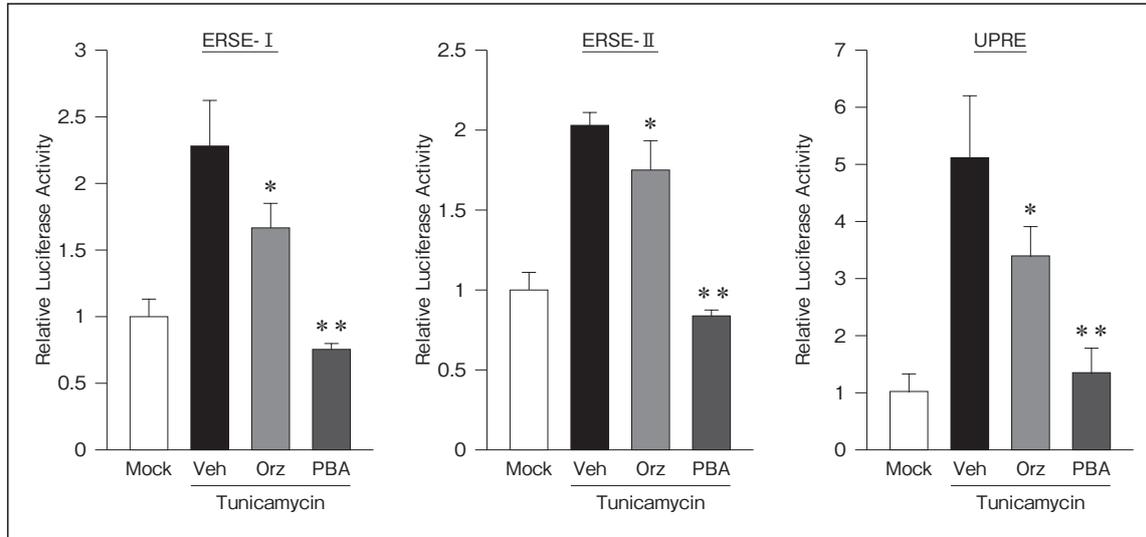


図13.  $\gamma$ -オリザノールは小胞体ストレスを緩和し、分泌タンパクの折りたたみを助ける“シャペロン活性”を有するルシフェラーゼアッセイ： $\gamma$ -オリザノール (Orz) はERストレス惹起物質 (tunicamycin) 添加によるERストレス応答領域の活性化を抑制する。HEK293 cells, n = 4, \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 vs vehicle

【ERストレス応答性領域】ERSE (ER stress response element) : ATF6経路, IRE1経路を介した発現調節に関与  
UPRE (unfolded protein response element) : IRE1経路を介した発現調節に関与

する嗜好性を軽減する効果を発揮する  
と考えられる。

### 高脂肪食に対する嗜好性 と脳内報酬系～メタボ リックシンドローム予防 の新たな標的～

近年、高脂肪食への依存と薬物中毒との類似性、共通点が注目されている<sup>22)</sup>。薬物依存における服用量の増加は脳内報酬系の閾値が上昇し、それまでの血中濃度では報酬が得られなくなる(満足しなくなる)ことに起因する。高脂肪・高ショ糖食を給餌されたラットは過食して肥満する。このラットではコカインやヘロイン依存のラットと

同様に、脳内報酬系を形成する外側視床下部における自己刺激の閾値が上昇して食餌摂取による脳内報酬を感じにくくなっている<sup>22)</sup>。満足情報である報酬系シグナルはドパミンニューロンによって伝えられるが、肥満者ではコカイン中毒者と同様に背側線条体におけるドパミン D2 受容体の活動低下が認められる<sup>22)</sup>。肥満者と非肥満者では、ドパミンシグナル系に属するドパミン D2 受容体や  $\mu$ -オピオイド受容体の対立遺伝子 (アレル) が異なり、食行動や食物に対する神経反応が異なる可能性も示唆されている。

視床下部において、摂食調節に関わる情報はオレキシンニューロンや MCH ニューロンなど複数のニューロンにより腹側被蓋野 (VTA) におけ

るドパミンニューロンの活性化を起し、報酬系に伝えられる<sup>22) - 25)</sup>。レプチンは腹側被蓋野におけるドパミンニューロンの活性を抑制することも重要である<sup>26) 27)</sup> (図14)。慢性的な高脂肪食習慣がもたらす“視床下部のERストレス亢進”がレプチン抵抗性を惹起すると、血中レプチン濃度が上昇し、報酬系の閾値を上昇させ、摂食による満足がますます得られにくくなる、という悪循環が想定される。

高脂肪食に対する嗜好性のメカニズム、特に脳内報酬系との関わりは、食行動変容のプログラム構築や次世代サプリメントの開発をはじめ、メタボリックシンドローム予防<sup>28)</sup>の新たなターゲットとして注目される。

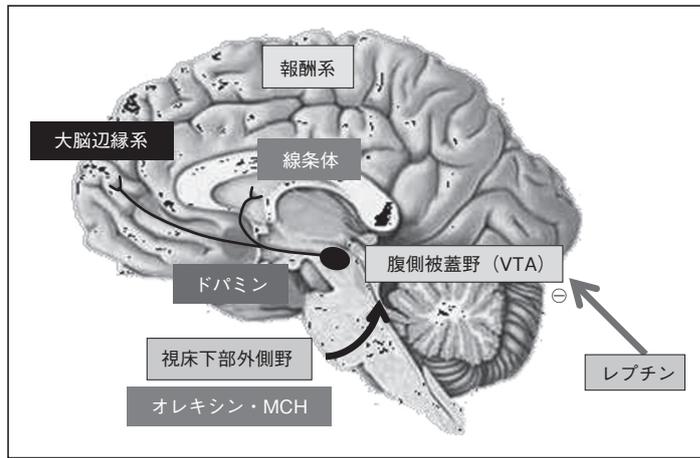


図14. 視床下部と報酬系との機能連関

食欲を調節する司令塔である視床下部は、食事摂取によって脳内報酬系を刺激し、満ち足りた気分を作り出す。

●文献

- 1) Freedman DH : How to fix the obesity crisis. *Sci Am* **304** : 40-47, 2011
- 2) 益崎裕章, 植田 玲, 平良伸一郎 : 食習慣・ライフスタイルとメタボリックシンドローム. *糖尿病の療養指導* : 11-15, 2011
- 3) 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要旨. *日本内科学会雑誌* **100** : 2638-2645, 2011
- 4) Flier JS, Flier EM : What fuels fat ? *Sci Am* **297** : 46-57, 2007
- 5) Godfrey KM, Barker DJ : Fetal nutrition and adult diseases. *Am J Clin Nutr* **71** (Suppl.5) : S1344-1352, 2000
- 6) Yura S, Itoh H, Masuzaki H, et al : Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* **1** : 371-378, 2005
- 7) Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S, et al : Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high fat diet. *Cell Metab* **5** : 395-402, 2007
- 8) Yura S, Itoh H, Masuzaki H, et al : Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient ob/ob mice. *Obesity* **16** : 1289-1295, 2008
- 9) Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al : Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature* **458** : 757-761, 2009
- 10) Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al : The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* **318** : 1469-1472, 2007
- 11) Milagro FI, Campion J, Garcia-Diaz DF, et al : High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *J Physiol Biochem* **65** : 1-9, 2009
- 12) Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al : Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity : a study of discordant sibships. *Diabetes* **49** : 2208-2211, 2009
- 13) Ng SF, Lin Rc, Laybutt DR, et al : Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* **467** : 963-966, 2010
- 14) Ong ZY, Muhlhauser BS : Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* **25** : 2167-2179, 2011
- 15) Kozuka C, Yabiku K, Masuzaki H, et al : Brown rice and its component,  $\gamma$ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes* 2012, in press
- 16) Kataoka K, Kibe R, Kuwahara T, et al : Modifying effects of fermented brown rice on fecal microbiota in rats. *Anaerobe* **13** : 220-227, 2007
- 17) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al : Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity. *Nature* **444** : 1022-1023, 2006
- 18) 金子良平, 土屋知太郎 : 東京工業試験所報告 **49** : 142, 1954
- 19) Cicero AF, Gaddi A : Rice bran oil and gamma-oryzanol in the treatment of hyperlipoproteinaemias and other conditions. *Phytother Res* **15** : 277-289, 2001
- 20) Ozcan L, Ergin AS, Lu A, et al : Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab* **9** : 35-51, 2009
- 21) Hiratsuka T, Matsuzaki S, Miyata S, et al : Yokukansan Inhibits Neuronal Death during ER Stress by Regulating the Unfolded Protein Response. *Plos One* **5** : e13280, 2010
- 22) Berthoud HR, Lenard NR, Shin AC : Food reward, hyperphagia, and

- obesity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **300** : R1266, 2011
- 23) Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G: A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. Nature **437** : 556-559, 2005
- 24) Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor GC, et al : Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons : A role in reward-seeking and addiction. Brain Res **1314** : 74-90, 2010
- 25) Fulton S : Appetite and reward. Front Neuroendocrinol **31** : 85-103, 2010
- 26) Bruijnzeel AW, Corrie LW, Rogers JA, et al : Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. Behav Brain Res **219** : 254-264, 2011
- 27) Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al : Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. Neuron **51** : 801-810, 2006
- 28) Masuzaki H, Paterson J, Flier JS, et al : A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. Science **294** : 2166-2170, 2001

## 著者プロフィール



## 益崎 裕章

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

1989年 京都大学 医学部卒業。2006年 ハーバード大学客員助教授（ジェフリー・フライヤー教授）。2008年 京都大学 内分泌代謝内科 講師，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。

日本抗加齢医学会，日本糖尿病学会・日本内分泌学会・日本内科学会の評議員，研修指導医，肥満学会 理事。

主な研究分野は，2型糖尿病，肥満症の病態解明と予防医療システムの開発，視床下部による糖脂質代謝制御と分子栄養学的解析。