

肥満・メタボ関連 「メタボ先進県、沖縄から食と生活習慣を考える」

益崎 裕章¹⁾, 小塚智沙代²⁾

¹⁾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2内科) 教授, ²⁾日本学術振興会 特別研究員

Key words: 高脂肪食, 食行動変容, 小胞体ストレス, 視床下部, 肥満

内容抄録

世界に冠たる健康長寿を誇った沖縄では今、幼少期から米国型ライフスタイルの洗礼を受けた働き盛り世代を中心に、肥満症や二型糖尿病の蔓延が深刻化している。アジア系人種は過栄養を前にして十分に皮下脂肪を蓄積することができない皮下脂肪機能不全の体質を受け継いでおり、内臓脂肪蓄積、脂肪筋、脂肪肝、脂肪血管、脂肪心筋を引き起こす。高脂肪食はインスリンの遷延性過剰分泌やレプチン抵抗性を引き起こし、肥満を増悪させる。マウスに高脂肪餌と通常の餌の両方を同時に給餌し、自由に選択させると圧倒的に高脂肪食を好むことが知られている。私達は健康長寿時代の沖縄住民が好んで食した天然食材の中に、高脂肪食を敬遠し、結果として抗糖尿病・抗肥満効果を発揮する有効成分を同定し、その作用メカニズムとして視床下部の小胞体ストレス抑制効果および膵臓β細胞に直接的に働いてグルコース応答性インスリン分泌を促す効果の2つが関与していることを突き止めた (Kozuka C, Masuzaki H et al. Diabetes 2012, Obesity Research and Clinical Practice 2013 他)。本講演では分子栄養学を手掛かりとして私達が取り組んでいる健康長寿社会復興プロジェクトの一端を紹介させて頂いた。

1. 沖縄における急速な健康長寿の崩壊

沖縄地域は世界屈指の長寿圏として知られ、現在も“百寿”に達する長命老人が多く暮らしている。2004年、タイム誌のカバーストーリーに 沖縄の健康長寿が取り上げられ、“How to live to be 100 and not regret it” という特集記事が掲載された。この中で、Classical Okinawa Style (健康長寿をもたらす沖縄流の伝統的生活習慣) として (1) 白米の摂取量を少なくする (2) 霜降り [脂身] 肉の摂取量を少なくする (3) 腹八分目の食習慣を励行する (4) 規則的な身体運動習慣を持つ (5) 祖先崇拝や親類・縁者、地域住民間の濃密なネットワークを重視する (6) 生き甲斐を持つ という6点が強調された。しかし、この特集が組まれた2004年、沖縄の健康長寿は急速な勢いで崩壊を始めていた。

“沖縄クライシス” と呼ばれるようになったこの現象は今も改善の兆しが見られず、2013年の最新統計では、沖縄県の男性の平均寿命が全国30位に、また、長らく全国第一位であった女性の平均寿命も3位にまで転落した。この背景には、幼少期から成長期の間に米国の高脂肪・大量消費型の食文化の洗礼を受けた65歳以下の壮年期世代の死亡が増加していることが大きく影響しており、今後、85歳以上の健康長寿者が順次、天寿を全うする時期と重なることによって沖縄県の平均寿命の順位はさらに後退することが懸念されている。平成16年度以降、沖縄県の成人男性の2人に1人がBMI 25を超えており、メタボリックシンドロームに該当する割合も4人に1

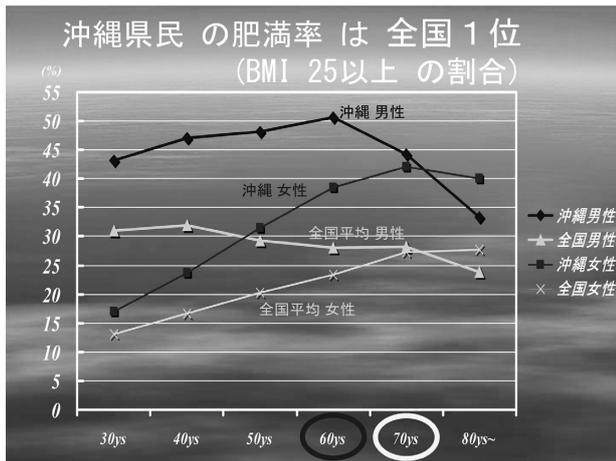


図1

人に達している (図1)。健診受診率が低く、生活習慣病に対する知識の普及が遅れていることも相俟って、糖尿病の悪化による人工透析の導入率や糖尿病が死因となる割合も全国一位である。

沖縄クライシスを招いた要因の一つは食習慣の急激な変化にある¹⁾。日本で最後の国立大学医学部として琉球大学 医学部が新設された1980年当時 80歳代、90歳代の沖縄県民患者の解剖所見によると大動脈や冠状動脈の粥状動脈硬化や石灰化が殆ど認められなかったという記録が残っている (岩政 輝男ら、長寿の要因；九州大学 出版会 2000年)。1975年の時点で65歳以上、すなわち、第2次世界大戦終結時に35歳以上の沖縄県民の大部分は朝、昼、夕の三食ともに幼少期より“煮イモ”を主食としており、線維成分が豊富で極めて低カロリー・低脂肪の質素な食事を摂っていたことがわかる。戦前の沖縄地域で白米を常食出来たひとは極めて例外的とされ、昨今、テレビや雑誌でさかんに宣伝されている豚肉や動物性脂肪分の多いいわゆる“伝統的”沖縄料理は実際には王族・富裕層が正月や祝祭などの特別なときにのみ口にできたようだ。

戦後のアメリカ型食の流入により、沖縄の住民は いっきに高脂肪・高栄養の食環境に曝されることとなった。戦後の沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は常に全国平均よりも5%前後上回っており、日常的な高脂肪食習慣が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ことが窺われる。脂肪酸は膵臓β細胞に発現する脂肪酸受

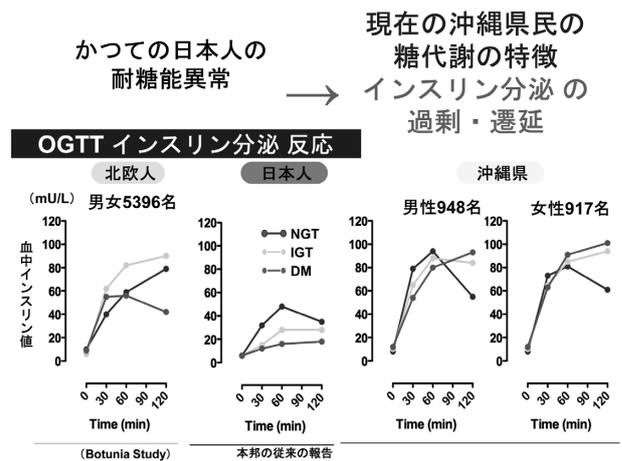


図2

容体に働き、増幅経路 (cAMP-PKA 経路) と呼ばれる信号伝達系を活性化してグルコース応答性インスリン分泌 (GSIS) を増強する。実際、多数例の沖縄県民を対象とした75g経口ブドウ糖負荷試験の成績を見ると耐糖能異常や2型糖尿病の重症度にかかわらず、概して著しい高インスリン血症を認めており、従来、日本人の2型糖尿病の特徴とされてきたインスリン分泌不全のパターンは少数派である (図2)。

2. 高脂肪食がもたらす健康障害

抗肥満・抗糖尿病効果を期待して糖質摂取を極端に減らすアトキンス・ダイエットが一時期、大きな話題となったが、糖質を極端に減らすことで短期的には大きな減量効果や高血糖改善効果が得られるとしても、中・長期的に見ると、糖質を減らした分、相対的に脂質の摂取割合が増えることで血管内皮機能が急激に悪化し、冠動脈イベントなどのリスクが増加する (脂肪毒性) (図3)²⁾。さらに、高脂肪食は脳の食欲コントロールを攪乱し、自分の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²⁾。肥満は一朝一夕に出来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として起こってくる。成長期以降の体重の恒常性維持は様々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%以内の僅かな変動に収まる。一方、1日に摂取すべき適正カロリーを僅か2%オーバーする食習慣を10年間続けると25kgの体重増加

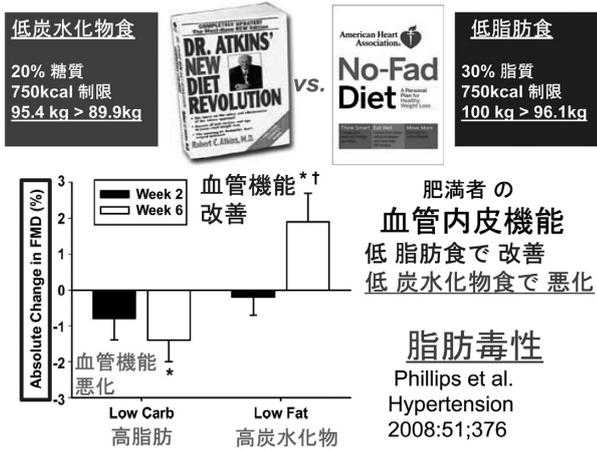


図3

につながる。一日当たり2500kcalを摂取している成人男性を例にとるとオレンジジュース100cc (50kcal相当, 2500kcalの2%)を機械的に毎晩、飲み続けると10年後には25kgの過体重に到る³⁾。

種々の疫学研究により、2型糖尿病の発症予防に玄米 (brown rice) 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。筆者らは最近、マウス実験において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、 γ -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⁴⁾。慢性的な高脂肪食の摂取は視床下部における小胞体 (ER) ストレスを亢進させ、レプチン抵抗性などを介して過食を引き起こす。こうして上昇した視床下部のERストレスは一段と高脂肪食に対する嗜好性を強め、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私達は新たに見出した。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、まったく新しい肥満症・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「天然の完全食」とも呼ばれ、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良く豊富に含んでおり、食後高血糖を抑制する低GI (glycemic

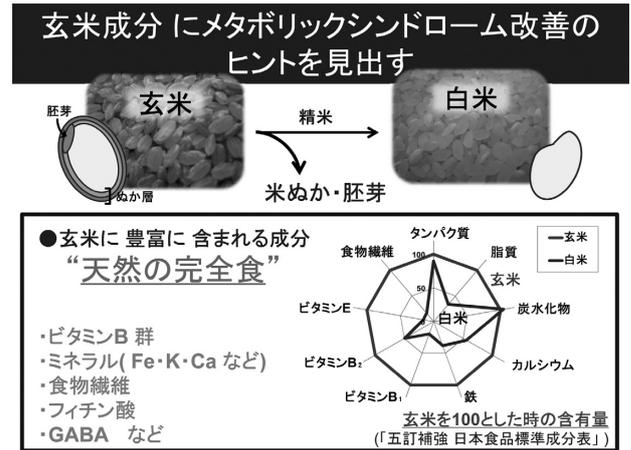


図4

index) 食品としても注目されている (図4)。健康長寿を謳歌した時代の沖縄では玄米が主食であり、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なども広く愛飲された。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⁵⁾。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型糖尿病との関連性も注目されている⁶⁾。腸内細菌叢の組成を健康体質に改善する“プロバイオティクス”としての玄米の作用にも大きな期待が寄せられている。

3. 玄米成分による食行動変容のメカニズム

γ -オリザノールは1953年に土屋、金子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特有の成分である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主に脳に分布することが示されている。 γ -オリザノールは視床下部のカテコールアミン代謝に影響して自律神経調節を改善する効果もあり、かつては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。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。

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る

$$\text{高脂肪食への嗜好性 (\%)} = \frac{\text{高脂肪餌の消費}}{\text{餌全体の消費 (普通の餌+高脂肪の餌)}} \times 100$$



図5

玄米成分は高脂肪食による視床下部小胞体ストレスの亢進を抑制し、高脂肪食に対する嗜好性を和らげる

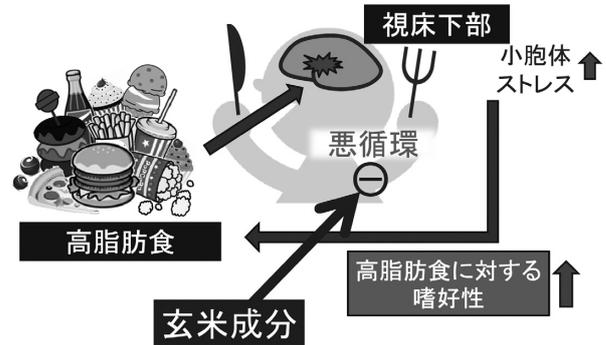
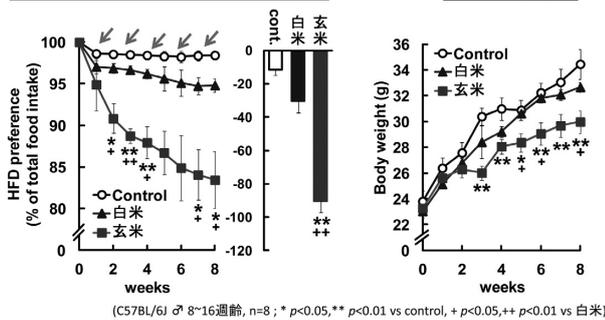


図7

玄米混餌による“高脂肪食に対する嗜好性”の軽減効果

高脂肪食に対する嗜好性

体重変化



(C57BL/6J ♂ 8~16週齢, n=8; * p<0.05, ** p<0.01 vs control, + p<0.05, ++ p<0.01 vs 白米)

図6

私達は、高脂肪食に対する嗜好性に対する玄米のインパクトを評価するため、“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。マウスはヒトと同様、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すると95%以上、高脂肪食を選択し、肥満を来す。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選択させたところ(図5)、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⁴⁾(図6)。

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 様受容体 4 (TLR 4) 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。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において、ER ストレスを軽減する低分子シャペロンとして知られる 4 フェニル酪酸 (4-PBA) を同時に投与しておく高脂肪食を選択する割合が有意に減少し、高脂肪食肥満や高血糖が緩和された。高脂肪食が視床下部における ER ストレスを上昇させ、このようにして上昇した ER ストレスが高脂肪食に対する嗜好性を一層、強化するという悪循環の存在が明らかになった(図7)。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も明らかに改善された。一方、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かった。高脂肪食負荷マウスに対する γ -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に γ -オリザノールが一定の貢献を果たしていることが想定された。

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。4-PBA 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、 γ -オリザノールの構造の一部を担うフェルラ酸は 4-PBA 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。私達は HEK 293細胞を用いて、 γ -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



図 8

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、γ-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⁴⁾(図 8)。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γ-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⁴⁾。経口摂取されたγ-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 ストレスを抑制して高脂肪食に対する嗜好性を軽減する効果を発揮すると考えられた。

玄米はヒトが古来より慣れ親しんできた天然食品であり、人工的に合成された低分子化合物のいくつかで認められたような重篤な副作用を回避しながら糖尿病や肥満の予防に役立てることが出来る(特許出願 済み: 益崎裕章ら, 2012-005883; 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物, 飲食品組成物または飲食品添加物; 特許出願 済み: 益崎 裕章ら, 2013-9341; γオリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬)⁸⁾。高脂肪のジャンクフード・ファストフードに依存している現代人の食行動変容を促し、メタボリックシンドロームの予防・改善につなげる新しいアプローチとして期待される⁹⁾。

文 献

- 1) 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 2011 (日本糖尿病学会, 診断と治療社) 2011; 11-15
- 2) 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 (日本内科学会) 2011; 100: 2638-2645
- 3) Flier JS, Flier EM.
What fuels fat?
Scientific American 2007; 297: 46-57
- 4) Kozuka C, Yabiku K, Masuzaki H (correspondence) et al.
Brown rice and its component, γ-oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice.
Diabetes 2012; 61: 3084-3093
- 5) Kataoka K, Kibe R, Kuwahara T et al.
Modifying effects of fermented brown rice on fecal microbiota in rats.
Anaerobe 2007; 13: 220
- 6) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al.
Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity.
Nature 2006; 444: 1022
- 7) 金子良平, 土屋知太郎
東京工業試験所報告1954; 49: 142
- 8) Freedman DH
How to fix the obesity crisis
Scientific American 2011; 304: 40-4
- 9) Kozuka C, Yabiku K, Masuzaki H (correspondence) et al.
Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: Recent studies on brown rice and γ-oryzanol
Obesity Research and Clinical Practice 2013; 7: e165-e172