



診療雑感
～内科診療の楽しさ、奥深さ、
そして未来展望～

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
琉球大学 医学部 附属病院 副病院長
（教育・研修 担当） 益崎 裕章

私が勤務する琉球大学 第二内科では内分泌代謝・血液・膠原病 領域の教育・診療・研究を担当しています。私自身の専門分野である糖尿病や肥満症（メタボリックシンドローム）における近年の基礎・臨床医学の進歩は誠に目を見張るものがあり、毎年、毎年、新規医薬が凄まじい勢いで登場しています。このトレンドは国際的規模で向こう10年以上にわたって続いていくと見込まれています。一方、このような医薬や診断学の進歩にもかかわらず、糖尿病や肥満症の患者さんが減少する兆しは見られず、日々、溢れかえる患者さん達を前に、血管合併症や臓器合併症との戦いが続いています。

そんな日常の中、生活習慣病が減らない根本理由は“脳の働きのズレ”にあると私は考えるようになりました。主治医や看護師さん、栄養士さんからさんざん食事指導や運動療法のアドバイスを貰っても、何を食べるのか、いつ、どのように食べるか、何から食べるのか、階段を上っていくのか、エレベーターを使うのか、ちょっとした隙間時間にスクワット運動をするのか、或いは、ぼんやりテレビを見て過ごすのか…というような個人の行動パターンを決めているのは全て脳だからです。糖尿病療養指導や肥満症改善指導の現場では“言ったことは伝わらない! ”、“理屈で理解できたことを実行に移すことは無理!” という世界が広がっています。21世紀は食や行動のブレイン・サイエンスの成果を日常臨床に急ピッチで応用していかなければ立ちいかなくなる時代である、と強く感じます。

私達が今、取り組んでいる研究は食べ物の好みを決める脳のメカニズムを解明して糖尿病や

肥満症の予防や改善に役立てようというものです。ジャンクフード・ファストフード漬けの毎日を送っていると脳の判断が狂わされ、脂肪の旨味（うまみ）からますます抜け出せなくなる、さらには、普段、食べているものや生活習慣の偏移によって創り出される“健康に良くない脳のクセ”がエピゲノムのメカニズムによって子供達にまで伝播する可能性が次々と明らかになってきました。14年前にヒトの全ゲノム解読が完了し、人類が持つすべての遺伝子が明らかになったにもかかわらず、生活習慣病の発症・進展メカニズムは遺伝子自体では殆ど説明できないことがわかりました。すなわち、大事なことは遺伝子そのものの変異ではなく、生活環境の変化（運動不足、慢性的な高血糖や高血圧、脂肪の摂り過ぎなど）が遺伝子の読み取りパターンを変えてしまう、というこのような“エピゲノム”のメカニズムを標的とする新しい医療が今後、急速な発展を遂げることが期待されます。

例えば、白血病の前段階である骨髄異形成症候群（MDS）の治療薬として臨床応用されているアザシチジンという薬は癌抑制遺伝子に生じたDNAメチル化（これによって遺伝子の働きが不活性化されます）を解除するエピゲノム医薬です。最近の動物実験の報告によると、アザシチジンを糖尿病・肥満マウスに投与すると慢性的な高血糖や肥満によってもたらされたエピゲノム変化が一部、解除され、肥満が改善する可能性が示唆されています。癌の成因と生活習慣病の成因との間に思いがけない共通点が浮かび上がってきました。

さらに、“脳を操る臓器”として最近、急速に存在感を増しているのが消化管、とりわけ、消化管に常在化している腸内細菌叢の役割です。消化管には全身の免疫担当細胞の約80%が集結しており、消化管に常在する腸内細菌の数は全身の細胞数に匹敵すると言われていています。この腸内細菌叢のバランスは個人の太りやすさと密接に関連しており、同じものを食べても代謝や栄養に与えるインパクトは個人、個人

まったく異なることがわかってきました。腸内細菌叢の機能や役割を度外視し、肥満度や血糖値によって摂取カロリーを指導してきた従来の栄養指導は根本的な変革を迫られており、大学における栄養学の教育や栄養士の育成においても、このような最新医学の成果を導入しなければならない時代に来ていると思います。また、玄米などの難消化性穀物を食べると腸内細菌叢による発酵作用で産生される種々の短鎖脂肪酸が脳や消化管自身に作用し、生体機能の調節に関与することが明らかとなってきました。例えば、腸内細菌叢による発酵作用で産生される“酢酸”は脳に働いて食欲を低下させますし、“酪酸”は消化管の制御性T細胞に働きかけて過剰な消化管免疫を抑制し、炎症性腸疾患の発症・進展を防ぐ作用を発揮します。

生活習慣の乱れが引き起こす腸内細菌叢のインバランスは糖尿病や肥満症、炎症性腸疾患に加え、動脈硬化や関節リウマチ、難治性うつ、自閉症など、実に多彩な病態とも関わっており、これからの内科診療において重要な位置を占めると予想されます。腸内細菌叢を標的とする医薬や機能性食品の開発が進み、個人の腸内細菌叢診断が広く応用されることでしょう。