

慢性的高脂肪食習慣に伴う 視床下部の炎症と小胞体ストレス

益崎 裕章 *Hiroaki Masuzaki* [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]

小塚智沙代 *Chisayo Kozuka* [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)/日本学術振興会特別研究員]

中山 良朗 *Yoshiro Nakayama* [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)助教]

島袋 充生 *Michio Shimabukuro* (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管病態医学分野特任教授)

● key words 高脂肪食/視床下部/炎症/小胞体ストレス/食行動変容

I. 肥満症治療薬の現状・肥満症における 脳科学研究の展開

生活習慣の欧米化を背景にして、肥満症対策はわが国でもきわめて重要な健康問題となっている。世界各国で肥満症治療薬の開発に莫大な資金、時間、マンパワーが投入されてきたが、中枢神経系に作用する薬剤のなかには心血管系の副作用や自殺念慮など、重篤な合併症で認可が取り消されたものもある¹⁾。

2013年、わが国における新規の抗肥満薬として隣リパーゼ阻害薬(セチリスタット)の製造が承認された。2型糖尿病および脂質異常症を合併し、食事療法と運動療法を行ってもBMI (body mass index) が 25kg/m^2 以下に低下しない肥満症患者が適応となる。肥満症治療薬としての適応をもつ、わが国最初の医薬という点で画期的であり、消化管からの脂質吸収を抑制し、体重減少効果、内臓脂肪量の減少効果、HbA1c, LDLコレステロール, 総コレステロール(TC), 収縮期血圧の有意な低下効果を発揮する。米国食品医薬品局(FDA)では2012年、選択的セロトニン受容体(2Cサブタイプ, 5-HT_{2c})アゴニスト, ロルカセリンを新規の抗肥満薬として承認した。2Cサブタイプ(5-HT_{2c})のセロトニン受容体は食欲抑制に働く視床下部弓状核の α -MSH

陽性神経細胞に発現しており、当該神経細胞を賦活化することで過剰な食欲を抑制する²⁾。満腹感が得られやすくBMI 30kg/m^2 以上あるいはBMI 27kg/m^2 以上で種々の合併症を伴う成人肥満者における体重管理の補助療法としての適応を取得している。同年、FDAはモノアミン遊離促進薬のフェンテルミン(食欲抑制薬, 覚醒剤)とトピラマート(抗てんかん薬, 抗けいれん薬)の合剤であるQnexaを抗肥満薬として承認している。

“高度肥満に対する治療薬”の時代から軽度肥満や内臓脂肪型肥満を適応症とする“肥満症治療薬”の時代へと、肥満症治療薬の臨床的位置付けは大きな変貌を遂げつつある。視床下部が担う食欲・エネルギーバランスの恒常性維持機構に加え、辺縁系が担うドパミン神経・報酬系による食欲・体重調節機構を標的とする新しい範疇の肥満症治療薬の開発も期待されている³⁾。肥満症治療薬の正しい理解と適正使用は内分泌系や自律神経系による精妙な生体調節メカニズムを見つめ直す好機でもある。本稿では“慢性的高脂肪食習慣によって惹起される視床下部の炎症と小胞体ストレスの病態的意義”に関して筆者らの最近の研究も合わせてご紹介したい。

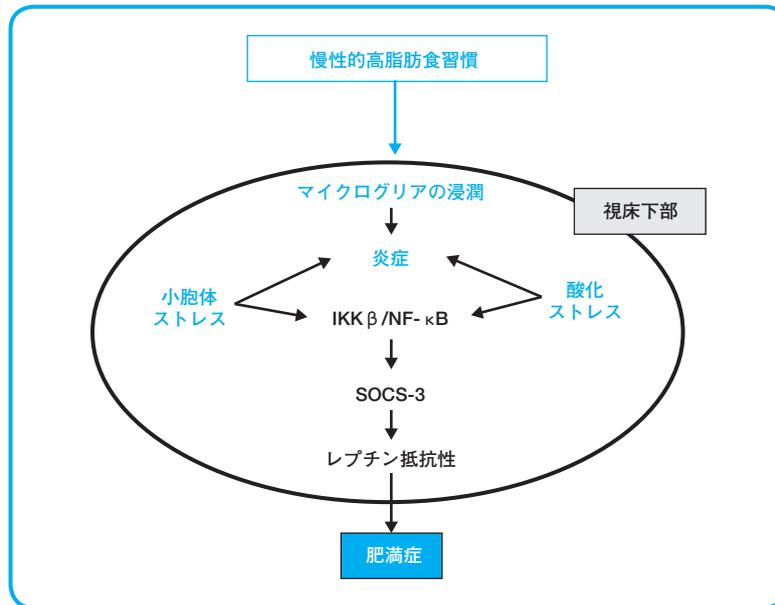


図1. 慢性の高脂肪食習慣に伴う視床下部の炎症と細胞ストレス

II. 慢性の高脂肪食摂取が視床下部機能に及ぼすインパクト 炎症・小胞体ストレス・酸化ストレスの相互連関

慢性的な高脂肪食摂取がレプチン抵抗性を惹起し、高レプチン血症にもかかわらず減量困難性を獲得することはよく知られている⁴⁾。視床下部、弓状核がキー・ステーションとなって統御されている“メタボリック・ハンガー”の調節系を、高脂肪食習慣によって誘導される視床下部の炎症、小胞体ストレス、酸化ストレスなどが攪乱することが注目されている。

マウス実験からは、高脂肪食の給餌が短期間に視床下部のマイクログリア浸潤を促し、炎症を惹起することが明らかになっている。実際、マウス視床下部では慢性的な高脂肪餌の給餌下、小胞体ストレス、酸化ストレス、IKK β (I κ B kinase β)/NF- κ B (nuclear factor- κ B) シグナルが亢進しており、互いに他の細胞内イベントを悪化させる悪循環を形成している(図1)。たとえば、IKK β /NF- κ Bシグナルの亢進はsuppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3)を誘導し、レプチン抵抗性を引き起こすが、IKK β によるSOCS-3の誘導は小胞体ストレスによって増強される⁵⁾。慢性的な高脂肪餌の給餌下であっても、小胞体ストレス

を軽減する分子シャペロンであるtauroursodeoxycholic acid (TUDA)の脳室内投与によってNF- κ Bシグナルの亢進が抑えられる⁵⁾。一方、慢性的な高脂肪餌の給餌下に上昇する視床下部の酸化ストレスと小胞体ストレスの両者は視床下部のautophagy機能を低下させ、結果的にIKK β /NF- κ Bシグナルの亢進を招来する⁶⁾。

III. 視床下部の小胞体ストレスと食行動変容

野生型マウスを2日間絶食させた後、高炭水化物餌と高脂肪餌を目の前に並べて置いておくと、空腹で低血糖気味のマウス達はほぼ100%、高炭水化物餌を選択する。一方、慢性的に高脂肪餌だけを与えられて人工的に肥満させたマウスを2日間絶食させ、同様に高炭水化物餌と高脂肪餌を目の前に並べて置いておくと、今度は高脂肪餌を選択することが知られている(図2)。高脂肪の餌ばかりを食べ続けると、身体が今どれくらいのカロリーを必要としているのか、どの餌を選ぶべきなのか、脳による正しい判断ができなくなることを物語っている。“月に旨い”と書く“脂(あぶら)”は脳に対して一種の麻薬的效果をもっており、“やめられない・止まらない”食行動を引き起こす。

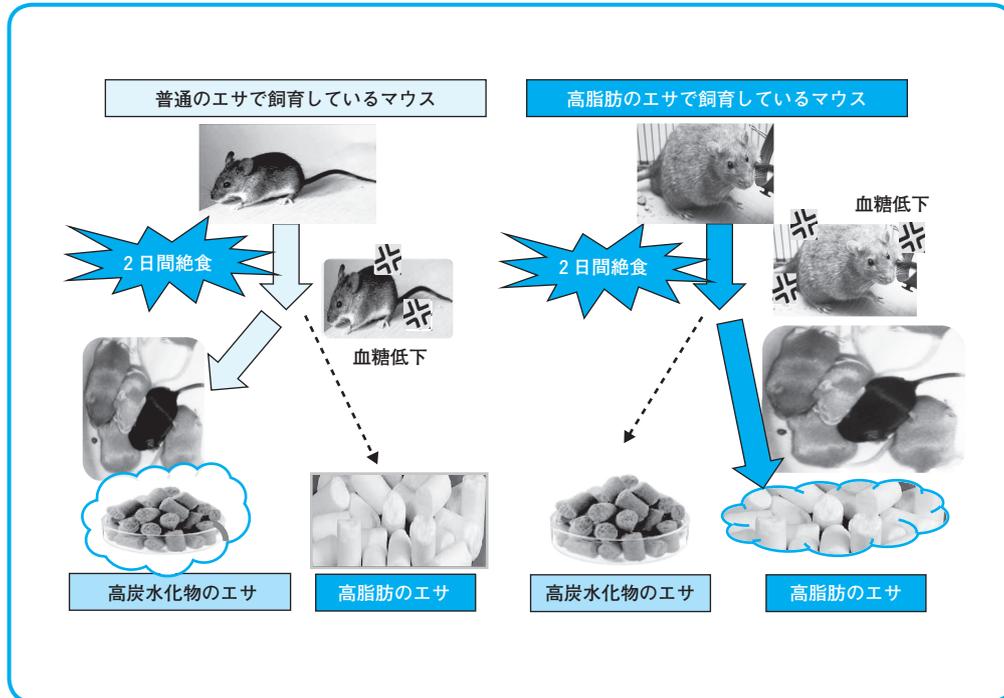


図2. 高脂肪のエサに対する嗜好性

筆者らの研究チームは、食品が食行動に及ぼす影響を解析する過程で、健康長寿を支えてきた沖縄シニア世代が好んで食べてきた玄米に特異的かつ高濃度に含まれる有効成分、 γ -オリザノールが“分子シャペロン”として機能し、慢性的高脂肪食摂取によって視床下部で亢進する小胞体ストレスを低下させ、高脂肪食に対する依存性(耽溺)を軽減し、結果として糖脂質代謝異常やインスリン抵抗性を改善することを明らかにした⁷⁾。

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 index) 食品としても注目されている。沖縄県在住の壮年期男性メタボリックシンドローム患者を対象に行われたパイロット臨床研究[玄米食の内臓肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響：BRAVO (Brown Rice And Visceral fat obesity in Okinawa) 研究] (琉球大学医学部第二内科・豊見城中央病院) では、1日3回の白米主食の1回分を等カロリーの玄米に8週間置換するだけで明らかな体重減少効

果、食後の高血糖・高インスリン血症の改善効果、内皮依存性血管拡張反応の改善効果が確認された(図3)⁸⁾。

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、天然食品のなかでは米ぬかにはほぼ特有の成分である⁹⁾。マウスの実験から、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きわめて高濃度で脳に分布することが判明しており、脳における種々の作用が想定される(小塚ら、論文投稿準備中)。筆者らは高脂肪餌に対する嗜好性を評価するため、マウスに通常餌と高脂肪餌を同時に与え、自由に選択させる実験を行った。C57/B6マウスはヒトと同様、高脂肪食に対する嗜好性がきわめて強く、通常餌と高脂肪餌を同時に給餌してマウスに選択させるとほぼ100%、高脂肪食を好み、肥満をきたす。一方、マウスに与える通常餌、高脂肪餌の炭水化物の一部を等カロリーの玄米粉あるいは白米粉で置換した餌を作成してマウスに与えたところ、通常餌と高脂肪餌、それぞれの炭水化物の一部を玄米粉で置換した餌を同時に給餌されたマウスのグループにおいてのみ、高脂肪餌に対する嗜好性が顕著に軽減され、結果的に肥満や糖脂質代

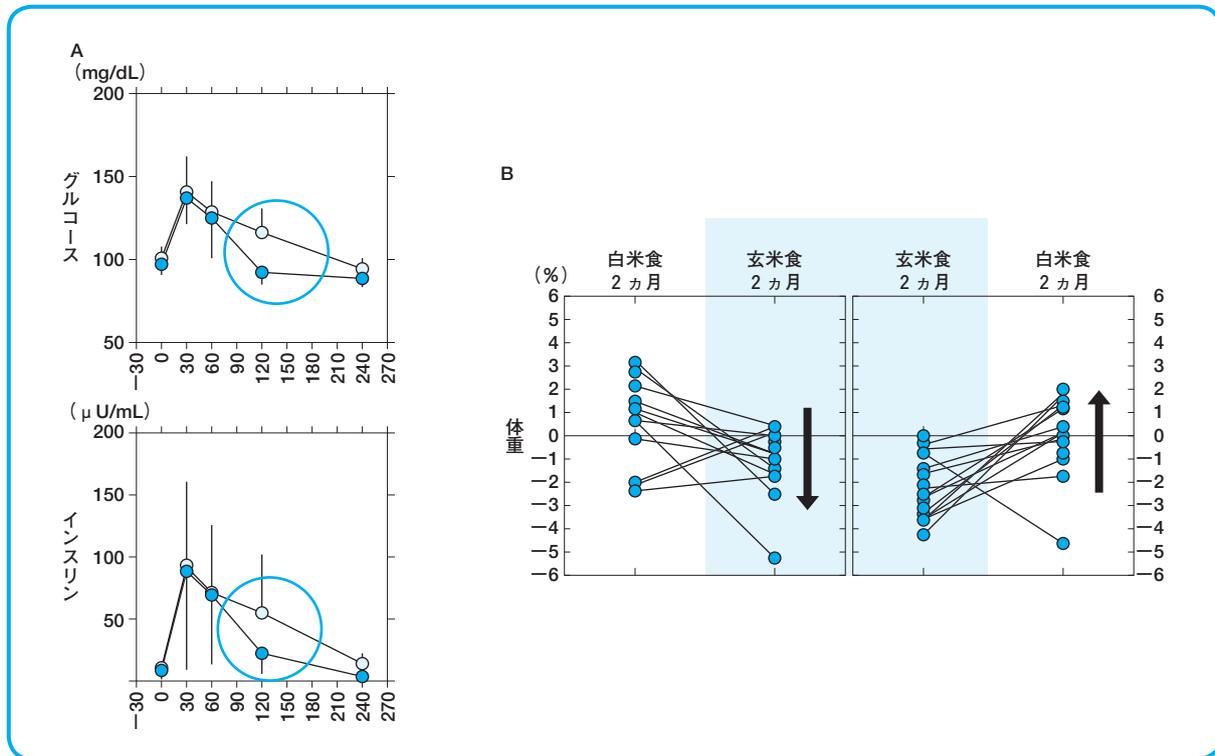


図3. 玄米食がメタボリックシンドロームを改善するBrown Rice And Visceral Fat Obesity in Okinawa (BRAVO Study)

30～60歳の沖縄メタボ男性を対象としたパイロット臨床研究

A：1日1回分の主食(白米)を等カロリー玄米に置換するだけで食後高血糖・高インスリン血症が改善，体重減少。

○：白米(6)，●：玄米(7)

B：白米食から玄米食に替えると体重減少。玄米食から白米食に替えると体重増加。

(文献8より引用)

謝異常が顕著に改善した⁷⁾(図4)。

一連のマウス実験により，筆者らは，高脂肪餌に対する嗜好性には視床下部の小胞体(endoplasmic reticulum：ER)ストレスが大きな影響を与えていることを見出した。マウスに通常餌と高脂肪餌を同時に与えて自由に選択させる実験で，ERストレスを軽減する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はやはり高脂肪餌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⁷⁾。高脂肪餌は視床下部におけるERストレスを上昇させ，上昇したERストレスが高脂肪餌に対する嗜好性をさらに強化する，という悪循環の存在が初めて明らかになった(図5)。

筆者らの研究チームは，HEK293細胞を用いて，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 γ -オリザノールが有意に抑制することを明らか

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。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⁷⁾。

IV. 高脂肪食に対する依存性と脳内報酬系

食物への依存と薬物中毒の類似性が注目されている¹⁰⁾。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ことに起因する。興味深いことに，高脂肪高シヨ糖食肥満ラットではコカインやヘロイン依存のラットと同様，報酬系を構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お

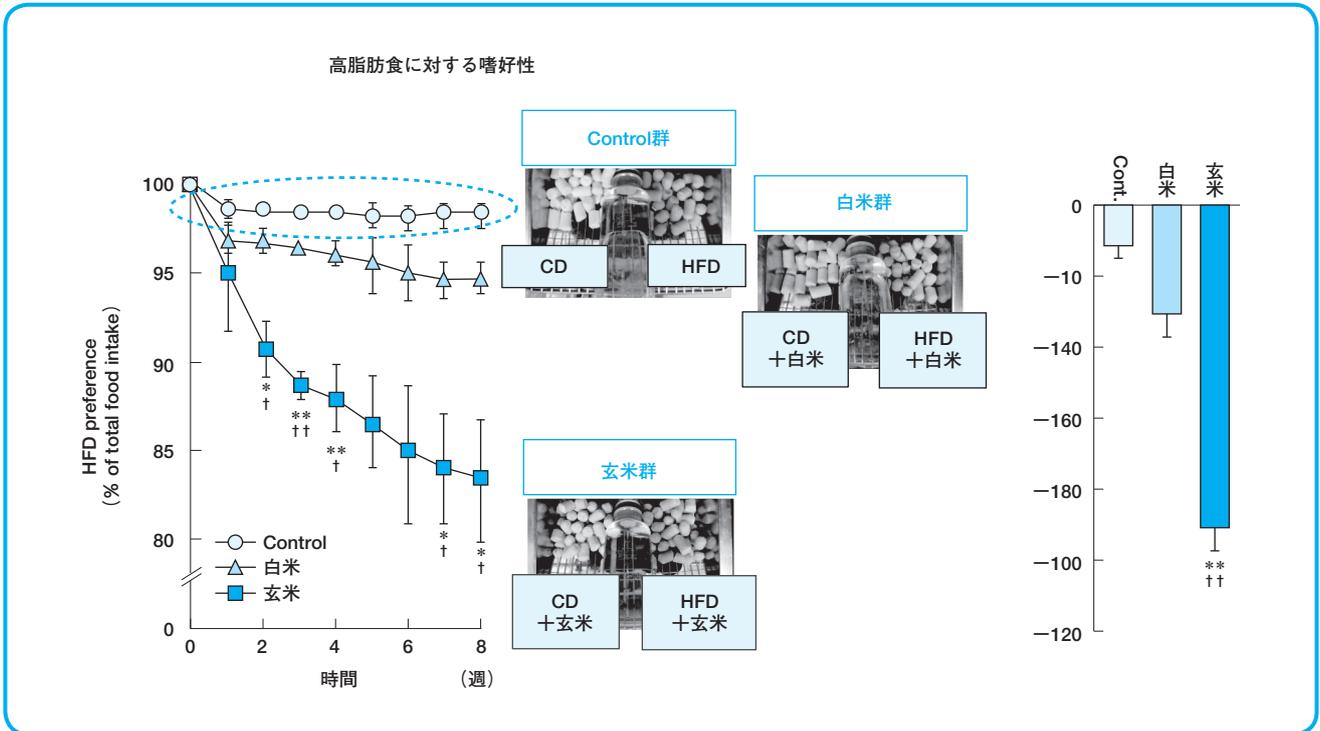


図 4. 玄米混餌による“高脂肪食に対する嗜好性”の軽減
 C57BL/6J ♂ 8 ~ 16週齢, n = 8 ; *p<0.05, **p<0.01 vs. control, †p<0.05, ††p<0.01 vs. 白米

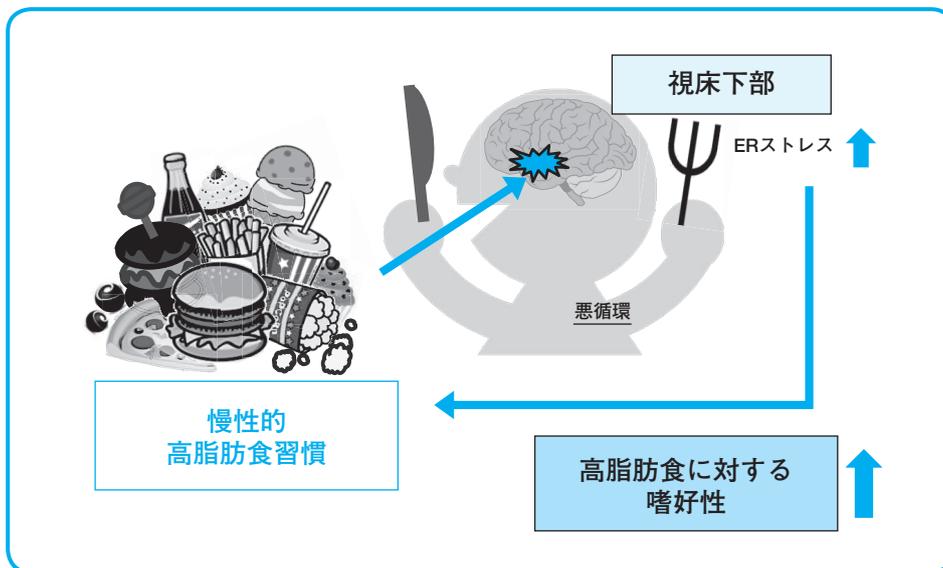


図 5. 高脂肪食は視床下部の ER ストレス亢進を介して高脂肪食への依存を引き起こす

[文献 7 より引用, 特許公開番号 2013-144656 (2012 年 1 月 16 日出願済)]

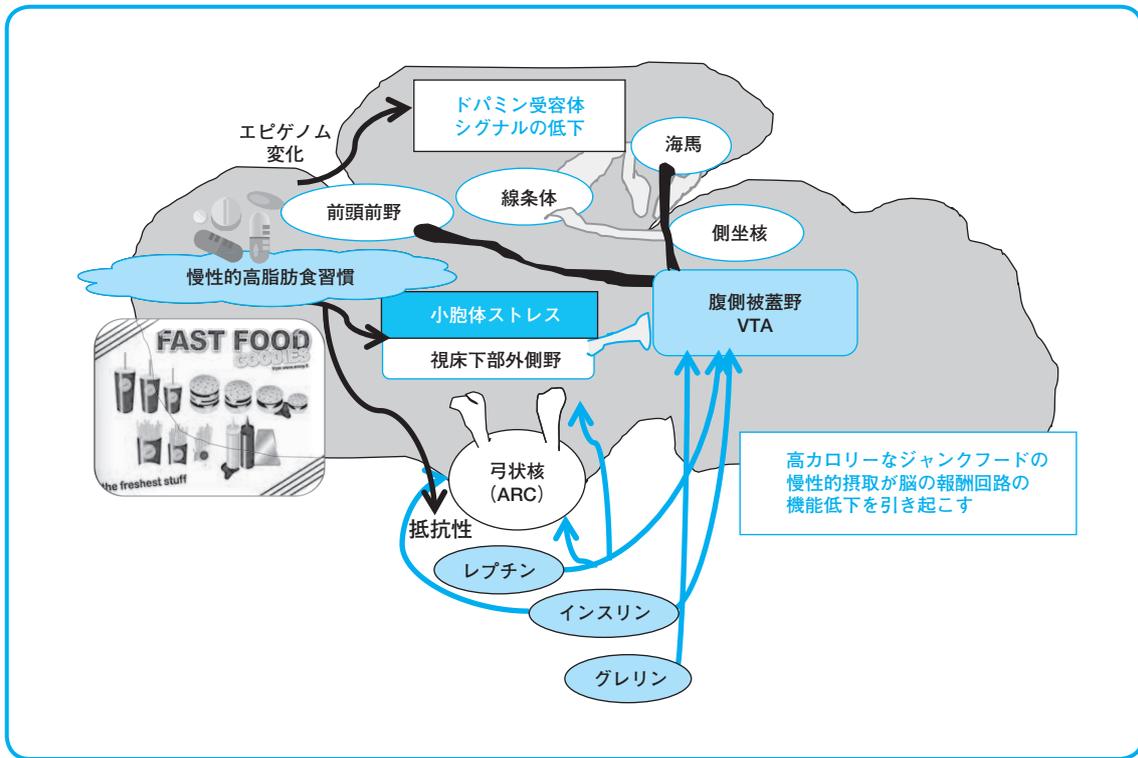


図6. 視床下部の小胞体ストレスとドーパミン系（報酬系）の相互作用が“高脂肪食依存・快楽過食”メカニズム解明の鍵を握る

り、食餌摂取による脳内報酬を感じにくくなっている¹⁰⁾。報酬系シグナルはドー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、背側線条体におけるドーパミンD₂受容体の活動低下が認められる¹⁰⁾。

摂食調節にかか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 (ventral tegmental area : VTA) におけるドーパミンニューロンの活性化を起こしたのち、報酬系に伝えられる¹¹⁾。レプチンは腹側被蓋野におけるドーパミンニューロンの活性を抑制する¹²⁾。慢性的な高脂肪食習慣によって視床下部における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る (摂食による満足が得られにくくなる) という悪循環が形成されることが想定されている。

従来、開発されてきた抗肥満薬は脳に作用する薬剤が多く、中枢・末梢神経系や心臓に対する重篤な副作用も少なからず認められた。玄米は古くから食されてきた天然食品であり、そのような副作用の懸念はない。筆者らが動物実

験で用いたγ-オリザノールの量は玄米混合餌としてマウスが摂取する量とほぼ同等であり、生理的摂取量の範囲でγ-オリザノールが高脂肪食に対する嗜好を和らげ、食行動の改善をもたらす可能性が示唆される。慢性的な高脂肪食摂取がもたらす視床下部の炎症や小胞体ストレス、酸化ストレス、それらと報酬系との病態連関は肥満症治療の次世代ターゲットといえる (図6)。天然食品由来成分に注目したこのような研究から、ジャンクフード・ファストフードに偏った現代人の食習慣を改善する新たな医療ツールが生まれることを期待したい。

●文献

1. Freedman DH : How to fix the obesity crisis. *Sci Am* **304** : 40-47, 2011
2. Tecott LH : Serotonin and the orchestration of energy balance. *Cell Metab* **6** : 352-361, 2007
3. Kenny PJ : Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* **69** : 664-679, 2011
4. 益崎裕章 : 肥満症の内分泌学的解析. *日本内科学会雑誌* **100** : 2638-2645, 2011
5. Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al : Hypothalamic IKKbeta/NF-

- kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* **135** : 61-73, 2008
6. Meng Q, Cai D : Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the IkappaB kinase beta (IKKbeta)/NF-kappaB pathway. *J Biol Chem* **286** : 32324-32332, 2011
 7. Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, 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* **61** : 3084-3093, 2012
 8. Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, et al : Effects of the brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr* **111** : 310-320, 2014
 9. Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, 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. *Obes Res Clin Pract* **7** : e165-172, 2013
 10. Berthoud HR, Lenard NR, Shin AC : Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **300** : R1266-1277, 2011
 11. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G : A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* **437** : 556-559, 2005
 12. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al : Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* **51** : 801-810, 2006



筆者プロフィール

●
益崎 裕章

1989年 京都大学医学部卒業
 2000年 ハーバード大学客員助教授
 2008年 京都大学内分沁代謝内科講師
 2009年より琉球大学大学院医学研究科内分沁代謝・血液・
 膠原病内科学講座(第二内科)教授, 日本肥満学会理事
 2014年 琉球大学医学部附属病院副病院長