

小児期から始まる生活習慣病：肥満症・糖尿病をめぐる 最近の話題

エイズや新興感染症と並び、肥満症や二型糖尿病が全世界を巻き込むパンデミックとなりつつある。インスリンやレプチン、アンジオテンシンⅡなどのホルモンは 過酷な進化過程で 飢餓に対する生体応答や水分・電解質の保持のため 生き残りに不可欠のシステム として発展・機能してきたが、高脂肪食、塩分過剰、運動不足、過剰ストレスに曝される現代社会にあっては肥満症の病態形成に関わる悪役となっている。フランス料理が始まって僅か200年、環境の変化に適応して遺伝子に変容するには少なくとも10万年かかることを考えると 人類は当面、糖尿病と肥満症の災禍に対峙せざるを得ない。

私は 受動的なエネルギー貯蔵庫 と長い間、考えられてきた脂肪組織に 肥満症や糖尿病の病態解明や新規治療法開発のヒントを見出してきた。健康人の体脂肪率が20～25%であることを考えると、脳を含む全身に向けて多彩なバイオシグナルを発信する脂肪組織は“生体最大の内分泌臓器”である(*Diabetes* 1995, *Nature Medicine* 1997)。レプチンを介して脂肪組織が視床下部に伝える“あなたはこれ以上食べなくても良い”という情報は人工的な 高脂肪食 の前にはいとも簡単に攪乱され、脳における摂食シグナルの全容解明とレプチン抵抗性の解除法 が次世代 抗肥満治療薬の標的となっている (*Diabetes* 2005, *Cell Metabolism* 2005, *Cell Metabolism* 2007)。また、過栄養やストレスは脂肪組織のコレステロール代謝を活性化させ、内臓脂肪の増加や異所性脂肪の蓄積を加速させる (*Science* 2001, *J Clin Invest* 2003, *Diabetes* 2004, *Endocrinology* 2007, *Am J Physiol* 2009)。遺伝子操作動物における研究成果はヒト肥満脂肪組織でも検証され、標的となる酵素阻害剤の開発が世界規模で進められている。

欧米型ライフスタイルが流入した結果、世界に冠たる長寿の島、沖縄で僅か一世代の間に平均寿命が急落する という異変が生じている。この沖縄クライシスは小児、学童、青年期の健康にも深刻な影響を及ぼしつつある。沖縄クライシスを招来した複雑要因を分子栄養学、統合生理学、分子疫学の視点から解き明かし、近未来の日本クライシス、アジア クライシスをうまく回避させる試みは遣り甲斐にあふれたミッションである。