

## 巻頭言

# 肥満と寿命

神戸大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝・消化器・腎臓内科学

春日 雅人

BMIと死亡率の関係をみると、BMI 20~25を最低として、それより低くても高くても死亡率が上昇することは良く知られている。したがって、肥満あるいは肥満症では寿命が短いと考えられる。一方、食事制限(摂取カロリー制限)により寿命が延長することは酵母から哺乳類まで各種の生物で認められている。逆に言えば、過食(摂取カロリー過剰)により寿命が短くなると考えられる。過食と肥満は密接な関係にあり、一般的には過食の結果として肥満になると考えられ、両者を切り離すことは難しい。すなわち、寿命との関係では、肥満(脂肪の蓄積)と摂取カロリーのどちらがより寿命と関係しているのか不明であった。

脂肪細胞特異的にインスリン受容体を欠損したマウス(FIRKOマウス)では、生後3カ月以後、15~20%の体重減少と50~70%の脂肪重量の低下を認める。しかしながら、このマウスの摂食量は対照コントロールと変わらないという。すなわち、やせているにもかかわらず摂取カロリーが変わらないFIRKOマウスは、脂肪蓄積量と摂取カロリーのいずれが寿命により強く関係しているかを明らかにするためには最適のモデル動物といえる。FIRKOマウスの寿命を検討したところ、約18%程度延長していることが明らかになった。したがって、摂取カロリーというより、脂肪の蓄積量がより寿命と関係していると、この実験からは結論できる。

興味あることに、線虫やショウジョウバエなどの下等動物では、インスリン情報伝達系が寿命と深く関係していることが良く知られており、インスリン情報伝達系を阻害する変異を持つと寿命が50%程度延長する。しかしながら、哺乳類ではこの点は明確でない。その理由として、下等動物におけるインスリン情報伝達系と哺乳類におけるインスリン情報伝達系との対応が明らかでないことが挙げられる。哺乳類では、インスリン情報伝達系として、インスリン受容体、IGF-1受容体、インスリン類似受容体(IRR)の少なくとも3種の受容体を介する系が知られており、またこの3種の受容体を介する情報伝達系が各臓器で独自の役割を果たしている可能性がある。この観点からすると、FIRKOマウスの実験結果は脂肪細胞におけるインスリン受容体を介するインスリン情報伝達系が下等動物におけるインスリン情報伝達系の少なくとも一部と対応しており、寿命の制御と深く関係していることを示唆しているのかもしれない。では、脂肪細胞におけるインスリン受容体を介するシグナルが、どのような機序で寿命に関与しているのであろうか?このような観点からも、脂肪細胞ならびに肥満研究の今後の益々の発展を期待したい。