

巻頭言

肥満学：代謝オーケストラのハーモニーと不協和音

自治医科大学生理学講座統合生理学部門

矢田 俊彦

エネルギー代謝と肥満は、音楽にたとえるとオーケストラに似ている。オーケストラにおいては、弦楽器、管楽器、打楽器などが協力しバランスの取れた音楽が作られる。代謝も関連臓器の協力により営まれているので、まずそれを概観する。肥満は、エネルギーの摂取が消費を上回る結果起こる。エネルギー摂取すなわち摂食は、脳視床下部の摂食中枢を主たる舞台として、脂肪細胞・胃・腸・膵・肝臓・副腎・性腺などからのホルモン、自律神経を介した求心性情報、環境・ストレスを仲介する脳回路などの役者が競演し、情報統合され、空腹感と摂食行動が決定されている。一方、エネルギー消費は、基礎代謝に加えて、脂肪・肝臓・骨格筋における脂肪分解、熱産生、グリコーゲン分解によっており、これらを脳の代謝中枢、交感神経、レプチン・カテコラミン・甲状腺ホルモン・グルカゴンなどのホルモンが直接、間接に調節している。すなわち、摂食中枢もエネルギー消費組織も、多くの臓器からの情報を集約して、適切な指令を出力しており、その結果、エネルギー代謝恒常性が保たれている。

オーケストラが良い音楽を作り出す前提条件は、弦楽器、管楽器、打楽器などのパートが各々しっかりと演奏することである。同様に、代謝恒常性の前提は、関連する諸臓器が適正に機能することである。膵のインスリン分泌を例にとって見てみよう。食事摂取によるグルコースはこれを刺激し、腸管ホルモンのGLP-1, GIP, CCKは促進し、脂肪組織から放出される脂肪酸は短期効果として促進し(長期効果は抑制?)、アディポサイトカインには促進性と抑制性のものが存在する。膵島内因子としてグルカゴンは促進し、ソマトスタチン、グレリンは抑制する。副交感神経伝達物質ACh, PACAPは促進し、交感神経伝達物質ノルアドレナリンは抑制し、これらの自律神経活動を上位の代謝中枢が調節している。これらが巧みに協調し、インスリン分泌は量的、時間的に最適に調節される。小気味良いリズムが音楽にメリハリを与えるように、二相性インスリン分泌やパルス状インスリン分泌が肝臓のグルコース取り込みを活性化している。

次に、オーケストラにおいては、弦楽器、管楽器、打楽器などの諸パートが互いに連携し、美しいハーモニーを作り上げていく。その際、指揮者がこれを導く。指揮者の能力次第で同じオーケストラの音楽も大きく左右される。生体代謝においても指揮者が必要であり、例えばレプチンには指揮者の資質が備わっている。すなわち、レプチンは脂肪細胞から分泌され、主として脳への作用を介して、摂食を抑制するのみならず、交感神経を活性化して脂肪分解を促しエネルギー消費を亢進させる。体重増加に伴って脂肪組織量が増加するとレプチンの分泌が高まり、その結果摂食が低下しエネルギー消費が高まり、体重が元に戻ると考えられる。こうして、レプチンは体重恒常性の見事な指揮者の役割を果たす...。しかし実際には、組織のレプチン抵抗性が生じて、体重恒常性が崩れて肥満に向うことが少なくない。名指揮者であっても、楽員の乱れと抵抗を治めるのは容易でないのである。一旦起こった不協和音は

楽員を慌てさせ次なる不協和音を生み、これを治めるのは楽ではないように、一旦始まった肥満、代謝障害は臓器に負担をかけて新たな障害をもたらし、これを矯正するのは容易ではない。

近代以降の大規模な音楽においては、とりわけ指揮者の統率力が問われる。近年、肥満、糖尿病が急増した原因として食生活の変化などがあげられているが、本来それを修復していくべき代謝オーケストラの指揮者が十分にその力を発揮できない状況にあることが推察される。代謝の指揮者の実体を、今日の科学・医学はまだ掴んでいないが、その一つは脳であると筆者は考えている。視床下部・脳幹を中心とする代謝と摂食の中樞は、全身臓器からの液性情報を血液脳関門を経て直接に、また自律神経求心路により情報を乗り換えてキャッチし、情報統合し、全身状態に見合った最適の代謝・摂食指令を作り、これを全身の代謝調節臓器へ発信し、また摂食行動を支配している。今日の急激な生活環境変化、不規則な食事と睡眠、ストレスはこの代謝・摂食中樞に影響し、代謝調節システムのハーモニーとリズムを狂わせる。すなわち、内分泌・自律神経の変調を起こし、これが、摂食障害、内臓肥満、糖・脂質・エネルギー代謝障害、高血圧、心・脳血管障害に繋がっていると考えられる。脳代謝連関の実体と機能の解明への道のりは長いが、エネルギー代謝恒常性の理解、肥満・メタボリックシンドロームの成因と病態の解明に必須である。