

巻頭言

わが国における肥満研究の進展

埼玉医科大学名誉教授

石井 淳

日本肥満学会は、1980年に肥満研究会として発足し、1984年に日本肥満学会と名称を変えて本年度は27年目となり、順調に発展してきた。満腹中枢と摂食中枢が発見されてから、すでに半世紀を越えるが、わが国でなされた基礎的研究には注目すべきものが少なくない。G.A.ブレイのもとに留学していた井上修二氏らによる視床下部の腹内側核破壊ラットを使った実験から視床下部性肥満の成因を考察する一連の研究や、その後は群馬大学の下村洋之助、大島喜八、清水弘行氏らのサイロキシンの投与実験、インスリン抵抗性モデルラットの作成もある。また大村裕氏らによれば、満腹中枢にブドウ糖受容ニューロン、摂食中枢にブドウ糖感受性ニューロンがあって、それらが遊離脂肪酸によって調節されるという。

肥満の研究は当初日本では生理学的、生化学的研究が主体であったが、近年の分子生物学や分子遺伝学の目覚ましい進歩や、殊に糖尿病学全般の急速な進展に支えられて、様相が一変した。寒川賢治氏は1999年成長ホルモンの分泌を刺激する生理作用をもつホルモン「グレリン」を発見し、2006年度ヴェルトハイマー賞を受賞した。また同じグループの中里雅光、児島将康氏らは摂食抑制と脂肪減少をきたす「ニューロメジンU」を発見している。さらに「オレキシン」も1998年、柳沢正史、桜井武氏らによって発見された。

ブドウ糖受容ニューロンとブドウ糖感受性ニューロンは摂食によって増加するグレリンに反応する。矢田俊彦氏によるとグレリンにはニューロペプチドY (NPY) ニューロンの活動を促進させる作用もある。オレキシンはブドウ糖受容ニューロンの活動を抑制し、ブドウ糖感受性ニューロンの活動を促進させる。脂肪細胞については、門脇孝、春日雅人、中尾一和、小川佳宏、船橋徹、柏木厚典氏その他数多くの研究がある。岡芳和氏は腹腔内脂肪組織からの自律神経を介した代謝亢進シグナルの存在を示した。齋藤康氏には脂肪細胞とTNF- α の発現に関する仕事もある。永井克也氏は自律神経抑制によるエネルギー代謝調節について研究した。従来成人には褐色脂肪は殆んど無いと言われているが、齊藤昌之氏はマウスやラットで見られる褐色脂肪の機能を研究して多くの知見を得た。これがヒトでの肥満研究に役立つ日も遠くないかもしれない。春日氏らによれば、肥満におけるインスリン抵抗性の発症には脂肪細胞の大きさと数の増加が関与しているのでこの両者の改善が必要という。

1994年、J.M.フリードマンらは肥満 (ob) 遺伝子から分泌される「レプチン」を発見したが、それに続いてその作用機序や種々の病態生理機能に関する多くの研究が京都大学の中尾氏らのグループにより発表されている。また、大村裕、坂田利家氏らによる空腹物質や満腹物質のような摂食調節物質の研究も注目されている。脂肪細胞から摂食抑制因子のレプチンが分泌されるが、肥満者では血中レプチン濃度が高いにも拘わらず摂食は抑制されないで「レプチン抵抗性」を示す。森昌朋氏はレプチン抵抗性動物で、摂食抑制を示す「ネスファチン-1」という調節因子を発見した。これは将来、抗肥満薬として使える可能性もある。坂田氏らによると咀嚼が脳内HA神経系を活性化させ、内臓脂肪を減少させるという。

肥満症は従来 BMI 25以上という値で定義されていた。肥っていても、単に脂肪蓄積状態があるのみで健康障害が見られない「肥満」という過体重と、疾病発症の基盤となる「肥満症」とを区別し、肥満症を動脈硬化に進展しやすい内臓脂肪蓄積型の肥満の一つの病態として捉えようという動きが出てきた。この様な肥満症では、生活習慣に注意しないとその患者一個人に糖代謝異常、高脂血症(高トリグリセリド血症かつ/または低HDLコレステロール血症)、高血圧症などが重積して発症し、進展すれば動脈硬化性疾患を起こしやすい。この状態はメタボリックシンドロームとして注目されているが、この様な考え方の進展にはわが国で行われた研究が先駆けとなっている部分も多い。

この概念を社会一般にも広く理解して貰うことと、肥満の予防対策が医療経済の上でもメリットが大きい点を行政当局にも認めて貰うために、日本内科学会を含む9学会の参加のもとに「メタボリックシンドローム診断基準検討委員会(委員長 松澤佑次)」が組織され、診断基準作成とともに広報活動にも力を入れてきた。宮崎滋、山田信博、島本和明、片山茂裕、佐藤祐造、徳永勝人氏ら多くの第一線で活躍中の医師が、看護師、管理栄養士、健康運動指導士らと共に、一般市民に広く働きかけて肥満予防の実践に努めて来た成果が拳がりつつある。松澤氏らのグループはアディポネクチンがメタボリックシンドロームのキー分子となっていることにも注目した。内臓脂肪が増えるとその濃度が低下することが確かめられ、アディポネクチンに動脈硬化や炎症を抑え、糖尿病の代謝異常を改善する作用があることを見出した。松澤氏にはこれらの仕事に対し2006年度ヴィレンドルフ賞が授与された。門脇孝、山内敏正氏らはアディポネクチン受容体の生理的意義を解明すべく研究している。このように脂肪細胞生物学という基礎研究の進歩がアディポネクチンの発見となり、それが臨床研究に役立つと言うのは学問の帰結として喜ばしいことである。京都大学では、全身性脂肪萎縮症でインスリン抵抗性を示す患者に対するレプチンの治療も行われている。

ところで診断基準では内臓脂肪蓄積状態を調べるのに、便宜上それと相関しているウエスト周囲径を採用している。実際には3次元のマスとして捉えればよいのだが、現状では腹部コンピュータ断層(CT)撮影で内臓脂肪面積100cm²以上か否かで判断することが望ましいとされている。しかしこのCT法が一般診療に採用され、国内、国外で広く用いられるには設備的に、経済的にやや難がある。近い将来、内臓脂肪蓄積状態を安価に、よりの確に測れる簡便な装置の開発が期待される。なお身長、性別と関係なく一律100cm²以上とするのも更なる検討が必要であろう。

肥満治療薬の開発が切望されるが、糖尿病薬や降圧薬のように簡単でないのは、体重増加の機序が強力で、体重増減には脳内の様々なシステムが複雑に関与しているためである。ある一つのシステムに作用する薬物を使っても成功せず、薬剤中止後のリバウンドの問題もある。しかしここ数年の肥満研究論文の質と量の増加には注目すべきものがあり、わが国の若手研究者の更なる活躍が期待される。最近、日本肥満学会はメタボリックシンドロームの予防と改善のための「神戸宣言2006」を発表した。体重3kg減量、ウエスト周囲径3cm縮小を目指した「サンサン運動」を進めることを提唱している。肥満研究の目的は最終的には動脈硬化症の源流にある肥満症をなくすことである。

(なお字数の関係から、優れた業績があるのに記載されていない研究者も多い点、お許しいただきたい)