

巻頭言

私の肥満研究 —脳と体が織りなす不思議な関係を解き明かす—

自然科学研究機構 生理学研究所発達生理学研究生殖・内分泌系発達機構研究部門
総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻
箕越 靖彦

私の初めての学会発表は大学院博士課程1年目の日本肥満学会であった。褐色脂肪組織に分布する交感神経を外科的に切断すると、褐色脂肪細胞が白色脂肪細胞によく似た単房性脂肪細胞に変化することを発表した。この時、質問に直ちに答えられず、壇上で沈黙したことを覚えている。私は、愛媛大学医学部医化学第一教室の大学院生として、嶋津孝教授（現愛媛大学名誉教授）と齊藤昌之助教授（現北海道大学名誉教授）の両先生に師事し、マンツーマンの指導を受けた。また、隣の医化学第二教室には奥田拓道教授（現愛媛大学名誉教授）がおられ、さらに、私が医学部学生であった時、永井克也先生（現大阪大学名誉教授）が助教として医化学第二教室に在籍されていた。学生時代から両教室に自由に入出入りして先生方に指導して頂いたこともあり、私は両教室の研究テーマである「肥満」、そして「視床下部によるエネルギー代謝調節」に自然に興味を持つようになった。「肥満」の基礎研究を牽引されて来られた4名の先生方から直接教えを受けたことは、私にとって大変幸運であった。

私がとりわけ「肥満」及び「エネルギー代謝調節」に興味を持ったのは、これらが「脳と体の不思議な関係」を解き明かす魅力ある研究テーマであったからである。そして、これらの研究テーマを解明するために、分子による調節機構を「個体レベル」で理解することの重要性を先生方から教わったことによる。分子機構に目を向けがちな基礎研究分野にあって、医師の卵であった私はこの教えを自然に受け入れることが出来た。肥満研究における最近の進歩を見ると、私の選択は間違っていなかったと思う。

視床下部は、脳の中でも大変小さな領域である。情動の調節に関わる大脳辺縁系よりも更に脳底にあり、生命並びに種族維持に必要な基本的生命活動を制御する。これらの調節機能、特に代謝調節は我々人間にとってあまりにも日常的且つ長期的であるため、その存在を感じることは少ない。しかし、レプチンを用いたヒトでの臨床研究が示すように、視床下部は普段の生活において大変重要な調節作用を営んでいる。

私の学生時代、視床下部など神経系における分子機構の解明は、主に電気生理学的な解析に委ねられていた。しかし、分子生物学を用いた研究手法が発達し、さらにはレプチンとグレリンが発見されたことによって、分子生物学及び生化学的手法を用いてこれらの調節機構を議論することが可能となった。私の研究分野であるAMPK（AMP活性化プロテインキナーゼ）も、視床下部や脳幹において摂食調節に関与することが明らかとなっている。興味深いことに、AMPKによる摂食調節作用は脂肪酸酸化やmammalian Target of Rapamycin (mTOR) など末梢組織でもなじみの深い代謝シグナルを利用する。インスリンも、末梢組織と同様のシグナル伝達分子を介して視床下部ニューロンを制御する。弓状核など視床下部の一部は血液脳関門が弱いので、視床下部が代謝シグナルを利用することは、視床下部も末梢組織と同様、肥満によって容易に代謝異常を引き起こすことが予想される。事実、マウスに高脂肪食を摂取させると、炎症性シグナルが活性化するなど末梢組織と同様の異常が引き起

こされる。これによって摂食や代謝調節に留まらず、おそらく他の多くの視床下部機能が影響を受けるに違いない。

近年、「食による寿命制御」に大きな関心が集まっている。最近の研究によって、ほとんど全ての動物種が食餌制限により寿命を延長することが明らかとなった。私は、この調節にも脳、あるいは視床下部が関与するのではないかと考える研究者の1人である。食による寿命制御の少なくとも一部はインスリンシグナルを介すると言われており、AMPKやサーチュインもその調節因子の一つである。下等動物において、寿命調節に関わる責任臓器は神経・内分泌器官であり、哺乳動物においても、脂肪細胞のインスリン受容体をノックアウトしたマウスは痩せることなく寿命が延長する。また、脳のインスリンシグナルを抑制したマウスも寿命が延長することが報告されている。視床下部が寿命制御に関わるかどうかは残念ながら現在も不明であるが、視床下部はエネルギー代謝を調節するだけでなく日内リズム、生殖、体温を統合的に制御しているので、視床下部がこれらの調節を通して寿命に対して間接的に影響を及ぼすことは容易に予想できる。さらに、寿命制御が「種の生存戦略」の一つと考えるならば、これを直接制御するマスターニューロンが視床下部に存在してもおかしくない。

「肥満研究」は、このように臨床分野のみならず、基礎生命科学の分野においても重要且つ魅力的な研究分野である。それ故、今後も、他分野から多数の研究者がこの分野に参入するに違いない。またそうであって欲しいと思う。さらに、私がそうであった様に、基礎研究を志すより多くの後輩達に「肥満研究」の面白さを感じて欲しい。