

巻頭言

## 肥満症診療をめぐる“次の一手”を展望する

琉球大学 大学院 医学研究科  
内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座(第二内科)教授  
益崎 裕章

肥満症をめぐる基礎医学の進歩は瞠目に値し、年々、新しい病態メカニズムが解明されていきます。一方、診療の場で肥満症患者が減少する兆しは一向に感じられません。このような日常の中、肥満症が減らない根本理由は脳の働きのズレにある、と私は考えるようになりました。主治医や医療スタッフから散々、食事・運動指導を受けていても、何を食べるのか、いつ食べるのか、何から食べるのか、階段を登っていくのか/エレベーターを使うのか、隙間時間に運動するのか/ぼんやりテレビを見て過ごすのか…という行動パターンを規定するのはすべて脳だからです。肥満症診療の現場では“言ったことは伝わらない”、“理屈は理解できていても実行するのは無理”という世界が広がっています。食や行動のブレイン・サイエンスの成果を急ピッチで日常臨床に活かすことが急務の課題と言えます。

ジャンクフード・ファストフード漬けの毎日を送っていると脳に生じた小胞体ストレスや炎症によって摂食行動の判断が狂い、脂肪の旨味から抜け出せなくなることで、脳内報酬系を介する脂肪依存はアルコールやニコチン、麻薬に対する依存性を凌駕することが注目されています。11年前にヒト全ゲノムが解読され、肥満症の発症・進展機構は遺伝子自体ではほとんど説明できないことが判明しました。遺伝子の構造に異常がなくても運動不足、慢性的な高血糖や高血圧、脂肪の摂り過ぎなどが遺伝子の読み取りパターンを変えてしまう“エピゲノム変化”を標的とする新しい医療が今後、急速に発展すると予想されます。白血病の前段階である骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)の治療薬、アザシチジンは癌抑制遺伝子群のプロモーター領域に生じた過剰なDNAメチル化(これにより転写活性が低下します)を緩和する本邦初のエピゲノム医薬です。近年の基礎研究によるとアザシチジンを肥満モデル動物に投与するとエピゲノム変化の一部が解除され、高血糖や肥満が改善する可能性が示唆されています。癌の成因と肥満症の成因の間に思いがけない共通点が浮かび上がってきました。

脳を操る臓器として存在感を増しているのが消化管、特に、消化管に常在する腸内細菌叢の役割です。消化管には全身の免疫担当細胞の8割が集結している上、腸内細菌の数は人体の総細胞数を上回り、総重量は1.5kgにも達します。腸内細菌叢のバランスは平素の食習慣や太りやすさと関連し、脂肪食や人工甘味料の過剰摂取によって悪化します。同じものを食べても代謝制御や栄養に与えるインパクトは個人で大きく異なることから腸内細菌叢の機能を度外視し、体脂肪量やBMI、血糖コントロール状態によって摂取カロリーを指示してきた従来の栄養指導のスタイルは根本的変革を迫られています。玄米などの難消化性の未精製穀物は腸内細菌叢による発酵によって種々の短鎖脂肪酸を産生します。発酵作用で産生される酢酸は血液脳関門を越えて脳に作用し食欲を低下させますし、酪酸は消化管の制御性T細胞に働きかけ、エピゲノム機序により過剰な免疫反応を抑制します。腸内細菌叢を標的とする医薬や機能性食品の開発が進み、個人の腸内細菌叢診断が肥満症診療に活用される新しい時代の到来です。