

生活習慣病を予防、改善する食品成分の探索：肥満は予防できるか

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻

食品分子機能学分野

河田 照雄

はじめに

過栄養の環境が生じやすい経済的先進国、さらには急速な経済発展を遂げている諸国においては、肥満は多くの生活習慣病の発症基盤と考えられ、その対策は予防医学上重要な課題となってきた。従来、肥満に関しては必ずしも科学的な分析が行われておらず、また肥満がなぜ糖尿病などの生活習慣病の発症基盤となるかについても科学的な解明が充分ではなかった。しかしながら、分子生物学的な研究手法の発展に伴い、脂肪組織を構成する脂肪細胞の分化制御機構、さらには生活習慣病発症と深く関わる因子類の生成・分泌など病理学的な側面からの興味深い新しい知見が多数集積してきた。本講演では、脂肪細胞の生理及び病理学的な側面ならびに細胞分化の分子機構と糖尿病、動脈硬化症をはじめとする生活習慣病、さらには内臓脂肪蓄積を基盤とし、それらの病態が複合的に絡み合った新しい疾患概念であるメタボリックシンドロームの予防、改善に対する食品成分の可能性について紹介したい。

1. 肥満と肥満症の区別

「肥満」とは、体脂肪が過剰に蓄積した状態である。これは必ずしも病気であるとは限らない。肥満していても健康上何ら問題のない人もいる。肥満とはあくまで体脂肪が増加している「状態」である。2001年に日本肥満学会から医学的にみて減量治療を要する肥満を「肥満症」と診断する基準が出された。肥満症は2方面から判定される。①肥満の中で、減量することによって改善するか、進行が防止される病態（糖尿病・耐糖能異常、高脂血症・脂質代謝異常など10項目）を有する肥満、②内臓脂肪の過剰蓄積（臍高CTスキャン内臓脂肪面積100cm²以上）を有する肥満、である。現在治療対象としての肥満症をターゲットにした新規の薬剤（肥満症治療薬）の開発が進行している。

2. メタボリックシンドロームとは

数年前から世界的規模の死因は、ガンを抜いて動脈硬化性疾患（心筋梗塞や脳梗塞など）が第1位となった。その成因には高脂血症、高血圧、肥満、糖尿病が重なり合う複合型リスク症候群が深く関わるということが明らかとなってきた。そのような世界的な背景の中、我が国でも2005年4月にメタボリックシンドローム診断基準検討委員会によりメタボリックシンドロームの疾病概念の確立と診断基準の設定がなされた。以下にその委員会から出された資料(1)に基づきメタボリックシンドロームについて解説したい

2-1. 背景

動脈硬化性疾患（心筋梗塞や脳梗塞など）は働き盛りに突然発症し、本人、家族はもちろん職場にも大きな影響を与える。これまでその予防対策は高コレステロール血症の管理に重点がおかれ、また他のリスクファクターについても個々に対応してきた。しかし、近年飽食と運動不足を背景に肥満（軽度肥満を含めて）を基盤に一人に複数のリスクファクターが集積しているケースが極めて多くなり、動脈硬化性疾患の発症も、このようなマルチプルリスクファクター症候群から数多く見られることがあきらかになってきた。国内外で、このようなマルチプルリスクファクター症候群の重要性が注目され、シンドロームX、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群、我が国では内臓脂肪症候群という概念で発表されていたが、世界的にもメタボリックシンドロームとして統一する動きがあり(2)、それにあわせて我が国においても、この複合型リスク症候群に対して、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会、日本高血圧学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会、そして日本内科学会の8学会から委員がでて、約1年かけて診断基準の設定がなされた。

2-2. メタボリックシンドロームの定義と診断基準

「飽食と機械文明、車社会の中で必然的に起こる内臓脂肪の蓄積と、それを基盤にしたインスリン抵抗性及び糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧を複数合併するマルチプルリスクファクター症候群で、動脈硬化になりやすい病態」と定義される(図1)。この場合の動脈硬化の機序として、上記のリスクファクターが重なっているだけでなく、内臓脂肪蓄積から直接血管病変を発症させるメカニズムも存在している。また、メタボリックシンドロームの診断基準は表1のように設定された。

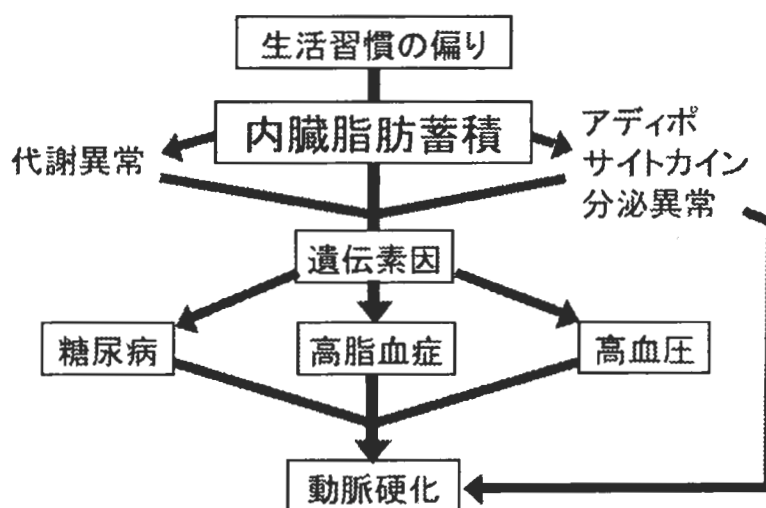


図1 メタボリックシンドロームの概念図

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$ (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症	$\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または 低HDLコレステロール血症 $< 40\text{mg/dl}$ (男女とも)
収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または 拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dl}$

- * CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
- * ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。
- * メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。
- * 高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

2-3. メタボリックシンドロームの疾患概念を確立する意義

マルチプルリスクファクター症候群は現時点では、最も目立った異常の改善を目的として他の併存する病態が放置されているか、またはそれぞれの病態に対して複数の薬剤を使った治療がなされている場合が多い。今回メタボリックシンドロームというきわめて動脈硬化リスクの高い疾病概念を確立することによって、そのキープレーヤーである「内臓脂肪蓄積」を減少させるライフスタイルの改善（特に運動の奨励）を積極的に行う意義が明確になり、これによりその下流に存在するマルチプルリスクの改善さらには効率的な動脈硬化性疾患の予防医学が推進される。また将来には現状のように個々の糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤などの治療ではなく、総合的にマルチプルリスクを軽減させ、動脈硬化を防ぐ薬剤の開発が期待される。このような考え方は、薬剤と同時に食品レベルでも成り立ち、ここに食品側からの新しい戦略が生まれる可能性がある。メタボリックシンドロームの疾患としてのポイント、即ち内臓脂肪型肥満を理解することがきわめて重要である。

3. 体脂肪の役割

一般的に肥満の素となる体脂肪はネガティブなイメージで観られがちであるが、ヒトを含む動物の身体構成成分として必要不可欠のものである。一部の運動選手などを除いて体脂肪率が15%

以下のやせすぎの人は、温度変化などの環境適応力や病原菌に対する抵抗力も弱いことが知られている。体脂肪の主なはたらきは、次の5つである。①生命活動のためのエネルギー貯蔵と供給、②体温維持のための断熱作用、③内臓の位置を保つ（やせている人は胃下垂が多い）④性ホルモン、特に女性ホルモンの分泌（過度のダイエットは生理不順などを引き起こす）⑤アディポサイトカインの分泌（図2）、である。アディポサイトカインとは近年の脂肪細胞研究で明らかになった脂肪細胞から分泌されるタンパク性の生理活性物質群の総称であり、抗糖尿病・抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンや摂食調節作用を持つレプチンなど善玉アディポサイトカインと糖尿病を引き起こすTNF α や動脈硬化につながるPAI-Iなどの悪玉アディポサイトカインが知られている。体脂肪は蓄積量と蓄積部位により、両刃の剣となる。

4. 肥満の5大原因：過食、摂食パターン異常、遺伝、運動不足、熱産生障害

肥満は、エネルギーの摂取量と消費量の収支（エネルギーバランス）によって決まる。摂取エネルギーが消費エネルギーを上回れば、余剰のエネルギーは体脂肪として蓄積され、肥満へとつながる。

健常成人では上記のエネルギーバランスは上手く釣り合い長期的にはほぼ一定の体重が保たれる。ところが、過食による摂取エネルギーの過剰や、たとえ過食しなくても運動不足により消費エネルギーが減少すれば、当然ながら相対的にエネルギーは過剰となり脂肪の形態で蓄積されてしまう。

肥満を引き起こす原因（成因）は、主に次の5であると考えられている。①過食、②摂食パターンの異常、③遺伝、④運動不足、⑤熱産生障害である。しかしながら多くの肥満は、これら5つの原因が単独で起こるのではなく、これらが複雑に絡み合って起こると考えられている。とりわけ今日のような生活環境下では摂食パターン異常を含む過食と運動不足が最大の原因となっている。さらにこれらに個人や家系的に見られる遺伝子多型（SNP）などの遺伝的素因も大きく関わっていることが明らかになりつつある。

5. 体脂肪の合成・分解の仕組み

体脂肪の正体は、脂肪組織の白色脂肪細胞中に中性脂肪（特に化学構造的にカルボキシル基をもつ遊離型脂肪酸に対してグリセロールとエステル結合したトリグリセリドを意識した名称）である。生体内の余剰のエネルギー（主に血糖と血中中性脂肪）は脂肪組織に迅速に取り込まれ体脂肪となる。脂肪細胞数は成人でおよそ300億個（肥満者では400-600億個に増加）であり、1個に最大約0.9-1.0マイクログラムの脂肪が蓄積する。脂肪細胞内に蓄積できる脂肪量には限界があるので新たに脂肪細胞を増殖させることで脂肪蓄積の絶対量を増加させる。これは生物が誕生して以来常にさらされてきた「飢え」に対する生物進化として獲得したきわめて巧妙な仕組みである。

6. 肥満と遺伝

遺伝因子も肥満発症に深く関わることはもちろんであるが、これは肥満体という形質が遺伝するというのではなく、体脂肪をある一定量まで貯えうる能力が遺伝する、ということである。「太りうる」という能力（これは飢餓時には有利に働き、このような遺伝子群は儉約遺伝子と呼ばれている）をもった人が、過食などで栄養を摂り過ぎたり、運動不足で消費エネルギーが減少するような生活環境におかれてはじめて、肥満体になるのである。儉約遺伝子の代表的なものとしては、アドレナリンの受容体の一種である $\beta 3$ アドレナリン受容体の遺伝子変異が知られている。この遺伝子変異は、日本人の3人に1人がもっており、過食状態のもとでは肥満や糖尿病を引き起こす確率が高いことが知られている。肥満に関連する遺伝子は現在までに40種類以上が知られている。

肥満の成因は、おおまかには「遺伝30%、環境70%」といわれ、ライフスタイルなど環境因子が大きな比率を占める。運動不足は、単に消費エネルギーが低下することだけではなく、エネルギーが体に貯まりやすくなるという体の代謝的状态（体質）の変化が問題となる。また、近年ではファーストフードなど子供の食嗜好性や家庭でのライフスタイルも小児肥満発症の大きな要因となっており経済先進国ではすでに社会問題化しつつある。

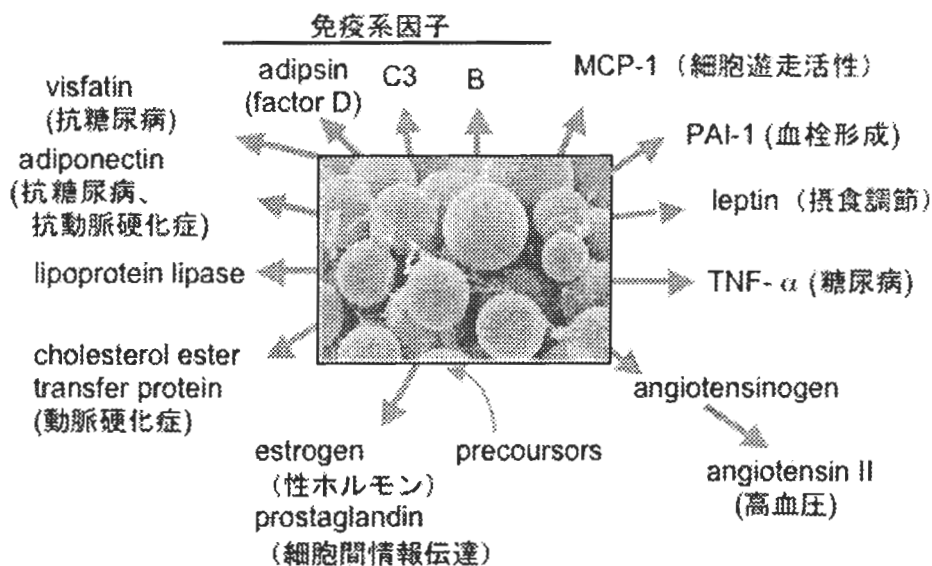


図2 内分泌器官としての脂肪組織

各種のサイトカイン、ケモカインや脂溶性ホルモンを生成・分泌する。

7. 脂肪細胞および脂肪組織の細胞学的特性と病態発症との関連

動物は本来生存のためにエネルギーを脂肪として体内に保持しやすく、かつ放出しにくいという生理的特徴がある。このような特性は、脂肪組織の形成能力の発達という形でヒトの肥満発症と深く関わっている。さらに近年、インスリン抵抗性をもたらすTNF- α や血栓形成に関わるPAI-1、抗動脈硬化・糖尿病に働くアディポネクチンなどのタンパク性因子(これらはアディポサイトカインと総称されている)を脂肪細胞自身が生成・分泌し、各種の生活習慣病の発症と深く関連していることが明らかとなってきた(図2)。さらに最近、肥満状態では脂肪組織にマクロファージが浸潤し、それにより脂肪組織にNO、TNF α 、MCP-1などのサイトカイン、ケモカインが生成され生体炎症反応が生じ、その結果病態の増悪化につながるということが明らかとなってきた(図3)(3,4)。つまり、脂肪細胞は単なる脂肪の貯蔵庫ではなく病態発症の主要因となることが明らかとなった。脂肪組織の特性や性状を詳細に研究し、その性質を制御することが予防医学、健康科学上極めて重要であることが判明してきた(4)。

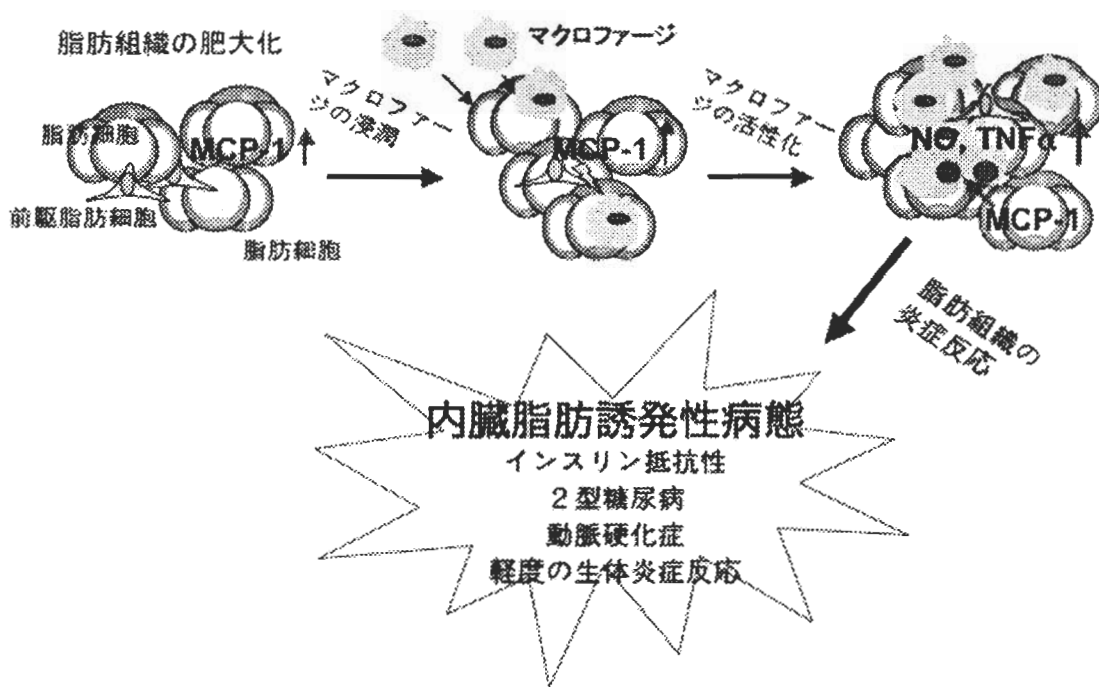


図3 脂肪組織におけるケモカインと炎症反応の関係の概念図

肥満状態では、脂肪組織由来のケモカイン(MCP-1など)が脂肪細胞へのマクロファージの浸潤と活性化を誘導することで、脂肪組織での炎症反応において決定的に重要な役割を果たす。

8. 脂肪細胞の形成過程とその調節機構

脂肪細胞の形成過程は、大まかに次の6つの過程に分けて考えることができる。①幹細胞が脂肪細胞としての素地を獲得した脂肪芽細胞に決定される過程、②脂肪芽細胞が増殖する過程、③細胞の増殖停止過程、④前駆脂肪細胞が未成熟な脂肪細胞へ終末分化する過程、⑤未成熟な

脂肪細胞に脂肪が蓄積し成熟する過程、そして⑥成熟脂肪細胞が分裂・増殖する過程である。各過程において脂肪細胞を特徴づける遺伝子が整然と発現してくる(5)。

最近、脂肪細胞の分化や発達に関与する遺伝子の発現調節機構についての解析が急速に進展してきた。その結果、長鎖脂肪酸やその代謝物などをリガンドとする受容体型核内転写因子であるPPARs (peroxisome proliferator-activated receptors、ペルオキシソーム増殖剤応答性レセプター) が、他の転写因子類と相互作用しネットワークを形成しながらマスターレギュレーターとして機能していることが明らかとなってきた。興味深いことに脂肪酸自身が脂肪細胞を形づくる遺伝子群の発現の転写調節を制御するのである(6,7)。

9. 肥満症・メタボリックシンドロームと食品・医薬品的戦略

肥満症やメタボリックシンドロームに対し直接的に作用する医薬品は未だ登場していない。しかしながら、間接的にそれらの効果を期待しうる医薬品はすでに汎用されている。とりわけPPARsのリガンドとして作用が顕著である(8)。特にフィブラート系薬剤のごとく中性脂肪低下作用などの脂質代謝、さらにはチアゾリジンジオンのごとくインスリン抵抗性の改善による糖質代謝にまで広範で顕著な効果を示すことが判明して以来、薬剤の分子標的としてPPARsは急速な研究の進展を見せた。その結果、メタボリックシンドロームと関連する内分泌・代謝、さらには血管機能や炎症などの循環器系や発がんの調節機構にも関わる多機能で主導的役割を有する重要な受容体型転写因子として位置づけられるようになってきた(9)。現在、ファルネソール、フィトール、クルクミノイド、イソフムロン、ゲニステイン、レスベラトロール、ベルガモチンなどのイソプレノイドやポリフェノール類を中心に天然物由来成分を対象としてPPARsリガンド(アゴニスト、アンタゴニスト)の探索と機能評価が活発に行われている。また、大豆イソフラボンについては、よく知られているように、閉経後女性を対象とした骨粗鬆症予防などに既に用いられており、その作用は核内受容体の一種であるエストロゲンレセプター(ER)を介するものである(10)。他の核内受容体に対するリガンドについても生活習慣病、さらにはメタボリックシンドロームをターゲットとした探索研究が進展しつつある。今後、内臓脂肪の低減化、質的改善に基づいた糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防・改善をもたらす食品成分の実用化が大いに期待される。

おわりに

脂肪組織が過形成された状態が肥満である。脂肪細胞の基本的な分化・形成の制御機構は上述のように次第に明らかとなってきた。さらに脂肪組織の発達部位の違いが病態発症と深く関連し、腸間膜脂肪など門脈系に存在する内臓脂肪組織の発達は、糖尿病や、高血圧、動脈硬化性疾患を来しやすいこと、即ちメタボリックシンドロームの責任臓器であることが判明してきている。従って、今後の肥満研究の大きな課題のひとつとしてこのような病態に結びつく部位特異的な代謝制御機構、さらにはそのような履歴をもつ細胞の代謝特性や病態発症に関わる生体内因子や食品成分を転写調節(ゲノム制御)機構の観点から解明することが大いに期待される。

文献

1. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの疾患概念の確立と診断基準の設定 2005年4月
2. International Diabetes Federation: A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb. Press Release. Berlin, 14th April 2005.
3. 河田照雄：脂肪細胞の解析-脂肪細胞が産生するサイトカイン・ケモカインとその役割 The Lipid 14: 507-513 (2003)
4. 柳 梨娜、権 炳世、河田照雄：肥満に関連した炎症性疾患に対する新規なターゲットとしてのケモカイン 肥満研究 11:267-274(2005)
5. 河田照雄：中尾一和、門脇孝編 脂肪細胞の驚異と肥満：生活習慣病の解明に向けて 講談社サイエンティフィック 1999年
6. 高橋信之、後藤剛、楠堂達也、森山達哉、河田照雄：PPARの構造と機能 日本臨床 63:557-564 (2005)
7. 河田照雄、高橋信之：脂肪細胞の発生・分化 Adiposcience 1:8-18(2004)
8. 楠堂達也、森山達哉、高橋信之、河田照雄：ゲノム医学：肥満とゲノム：ゲノム創薬の視点から見た脂肪細胞分化と肥満 2004.12月号
9. 河田照雄：Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)の多様な生体制御作用 化学と生物 11: 746-752 (2003)
10. Rickard DJ, Monroe DG, Ruesink TJ, Khosla S, Riggs BL, Spelsberg TC. Phytoestrogen genistein acts as an estrogen agonist on human osteoblastic cells through estrogen receptors alpha and beta. J Cell Biochem. 89:633-646 (2003)