

食習慣の乱れがゲノム修飾を介して肥満症を誘発するメカニズム

益崎 裕章

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

1. 肥満症の改善が難しい理由

肥満症(メタボリックシンドローム)や糖尿病の成因や病態解明に関する昨今の基礎・臨床医学の進歩は誠に目を見張るものがあり、毎年、毎年、新規医薬が凄まじい勢いで登場している。この傾向は国際的規模で向こう10年以上にわたって続くと見込まれている。その一方で、このような医薬や診断学の進歩にもかかわらず、肥満症や糖尿病の患者さんが減少する兆しは見られず、溢れかえる患者さん達を前に、血管合併症や臓器合併症との戦いが続いている。

このような状況が続く中で、筆者らの研究チームは、肥満症などの生活習慣病が減らない根本理由は“脳の働きのズレ”にあると考えるようになった。主治医や看護師さん、栄養士さん達から食事や運動の指導を受けても、何を食べるのか、いつ、どのように食べるのか、何から食べるのか、階段を上っていくのか、あるいは、エレベーターを使うのか、ちょっとした隙間時間にスクワット運動をするのか、あるいは、ぼんやりテレビを見て過ごすのか…といった個人の行動パターンを決めているのはすべて脳である。

肥満症療養指導の現場では“言ったことは伝わらない”、“理屈で理解できたことを実行に移すことは無理”という世界が広がっている。これからの肥満症診療においては、食や行動の脳科学の成果を急ピッチで日常臨床に還元していかなければ立ちいかなくなる、と強く感じている。

2. Meta-inflammation: 肥満者の脳にも生じている慢性炎症

持続的、慢性的な高脂肪食摂取がレプチン抵抗性を惹起し、高レプチン血症にもかかわらず減量困難性を獲得することはヒトにも実験動物にも共通した現象として良く知られている⁽¹⁾。視床下部の弓状核がキー・ステーションとなって、種々のホルモン(内分泌系)や自律神経系によって統御される、いわゆる“メタボリック・ハンガー”の調節は、高脂肪食習慣によって誘導される視床下部の炎症、および、小胞体ストレス、酸化ストレスなどの細胞ストレスが加わることによって、いとも簡単に攪乱されてしまうことが注目されている(図1)⁽²⁾。マウスを用いた実験では、高脂肪餌の摂取は僅か2~3日という短期間に視床下部に対する活性化ミクログリア浸潤を誘導し、組織ダメージ、炎症、白血球の遊走を次々に引き起こすことが報告されている⁽³⁾。肥満者では、脳においても、動脈硬化巣や肥満の脂肪組織と極めて類似した一連の細胞イベントと低グレードな慢性炎症(meta-inflammation)が遷延化している可能性が示唆されている(図2)。

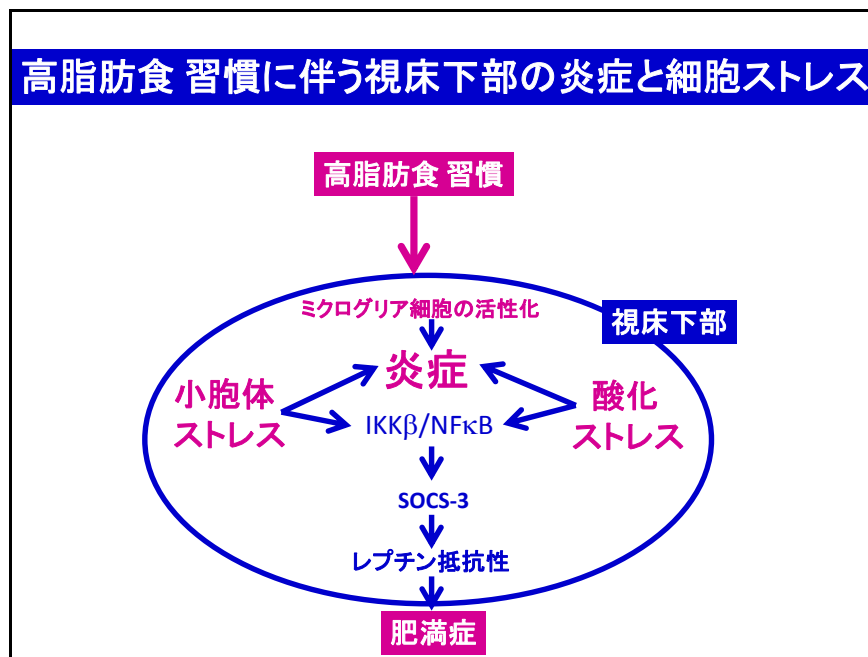


図 1

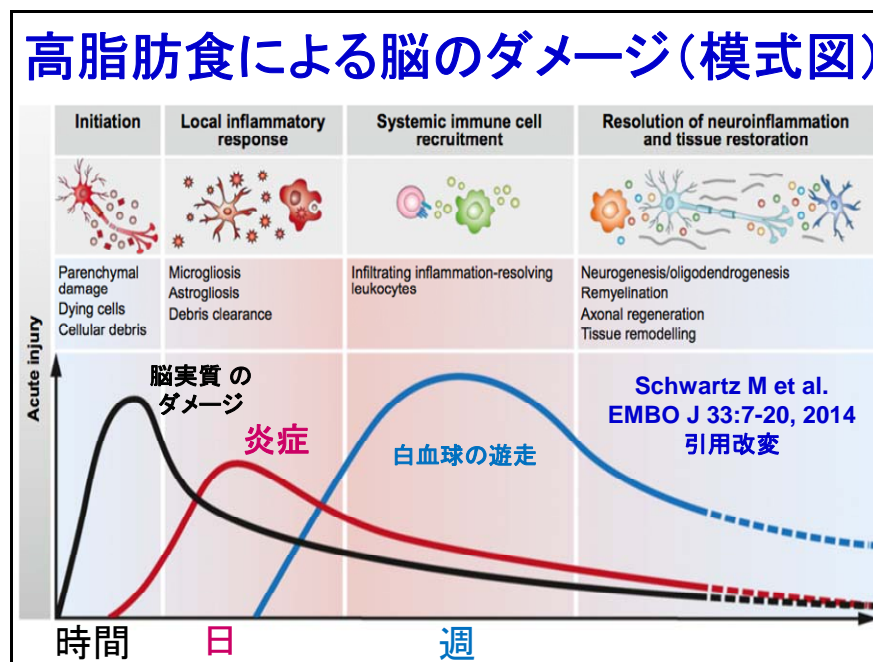


図 2

高脂肪餌の給餌下、マウスの視床下部では 小胞体ストレス、酸化ストレス、そして、IKKβ/NFκB 炎症シグナルが いずれも亢進しており、互いに他の細胞内イベントを悪化させるという“悪循環”を形成している。実際、IKKβ/NFκB シグナルの亢進は suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) を誘導し、レプチン

抵抗性を引き起こすが、この“IKK β によるSOCS-3の誘導”は小胞体ストレスによってさらに増強される⁽⁴⁾。

一方、小胞体ストレスを軽減する分子シャペロンである tauroursodeoxycholic acid (TUDA)を高脂肪食肥満マウスの脳室内に投与するとNF κ B炎症シグナルの亢進が抑えられる⁽⁴⁾。さらに、高脂肪餌の給餌下に視床下部で亢進している酸化ストレスと小胞体ストレスの両者は視床下部の autophagy 機能を低下させ、結果的にIKK β /NF κ Bシグナルを活性化させることも報告されている(図1)⁽⁵⁾。

3. 高脂肪食による脳内報酬系の機能破綻：ドパミン受容体シグナルの低下

高脂肪食に対する依存性と麻薬や危険ドラッグ、ニコチン(タバコ)やアルコール、ゲームやギャンブル、インターネットなどに対する依存症との類似性に大きな関心が寄せられている⁽⁶⁾。麻薬・ニコチン・アルコール依存に伴う摂取量の増加は脳内報酬系の閾値が上昇し、それまでの血中濃度では脳において満足や喜び(報酬)が得られなくなることを意味している。

興味深いことに、高脂肪・高シヨ糖餌を慢性的に給餌された肥満ラットにおいても、コカイン・ヘロインなどの麻薬依存のラットと同様、報酬系を構成する外側視床下部における自己刺激の閾値が上昇しており、食餌摂取による脳内報酬が得られにくくなっている⁽⁷⁾。さらに驚くべきことに、麻薬・ニコチン・アルコール依存のラットにおいてはこれら依存性物質の強制的遮断によって脳における依存性は比較的速やかに消褪していくが、高脂肪食に対する依存性は高脂肪食給餌の停止後、少なくとも2週間以上にわたって延々と持続することが報告されている(図3)⁽⁸⁾。

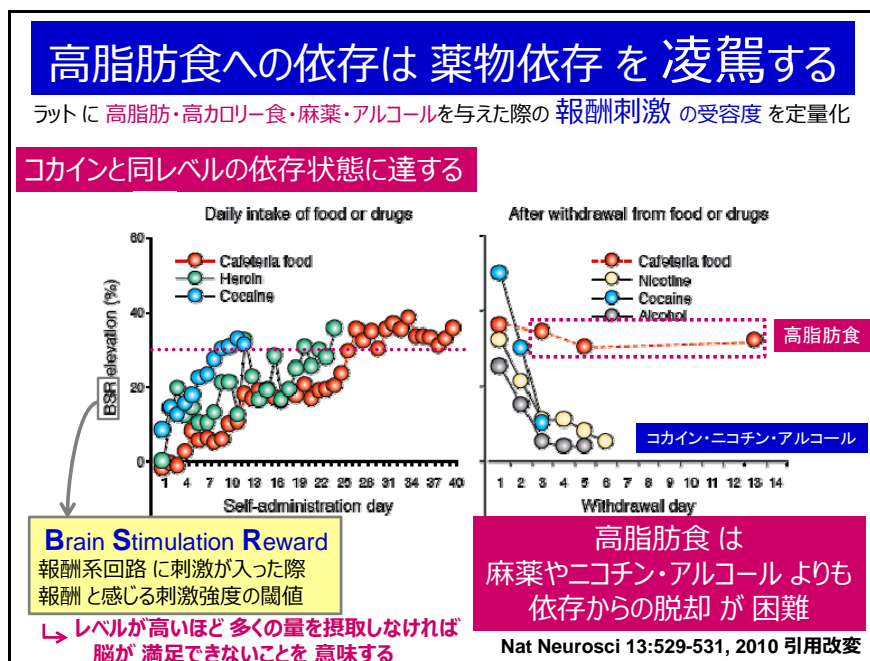


図 3

脳内報酬系シグナルはドパミンニューロンによって伝えられるが、肥満者ではコカイン中毒者と同様、背側線条体におけるドパミン D2 受容体 (D2R) の活動低下が認められる⁽⁷⁾。機能的 MRI を用いた臨床研究においても、高脂肪食肥満者では食事後の線条体の活性化 (血流増加) が消失しており、線条体など、脳内報酬系を構成する神経核における D2R 受容体の発現が低下し、ドパミン受容体シグナルが減弱していることが報告されている⁽⁹⁾。食事による脳内報酬を適切に受容できないため、“過食の連鎖”が断ち切れなくなっている可能性が示唆される。

高脂肪食習慣に伴う脳内報酬系の D2R シグナル低下の分子メカニズムのひとつとして、高脂肪食摂取に伴う D2R 遺伝子のプロモーター領域 (CpG アイランド) の DNA メチル化が亢進している (hyper-methylation) ことが注目されている。高脂肪食環境で内臓脂肪の過剰な蓄積、メタボリックシンドロームが生じやすい理由として、皮下脂肪の蓄積を制御する PPAR γ 遺伝子の発現レベルが低下していることが知られている⁽¹⁰⁾。この原因にも PPAR γ 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化の亢進が関与していることが報告されており⁽¹¹⁾、高脂肪食習慣が DNA メチル化というゲノム修飾によって代謝・内分泌の恒常性維持に関わる重要な遺伝子群を不活性化するメカニズム (エピゲノム) が“太りやすい体質”の形成に深く関わっている (図 4) ^(12,13)。

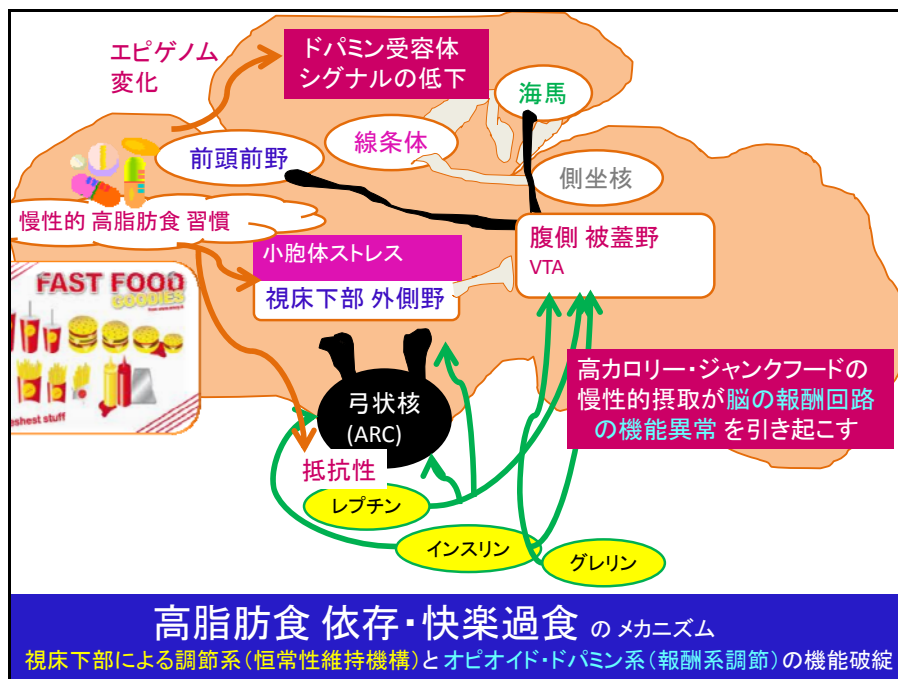


図 4

4. 肥満症診療の新しいアプローチ：エピゲノム医療

14年前にヒトゲノム解読が完了し、人類が持つすべての遺伝子が明らかになったにもかかわらず、肥満症の発症や進展メカニズムは遺伝子自体では殆ど説明出来ないことがわかってきた。むしろ重要な要因は、遺伝子の変異ではなく、不健康な生活習慣の積み重ね（運動不足、低グレードながら慢性的な高血糖や高血圧、動物性脂肪の摂取過剰など）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のメカニズムであり、腸内細菌叢制御の問題とともに、肥満症医療の新規アプローチとして大きく発展する期待が寄せられている。また、脳内報酬系の機能破綻は、現代社会を取り巻く種々の依存症の病態とも密接に関わっており(図5)、エピゲノム医療が一連の依存症を改善する鍵となる可能性にも目が離せない。

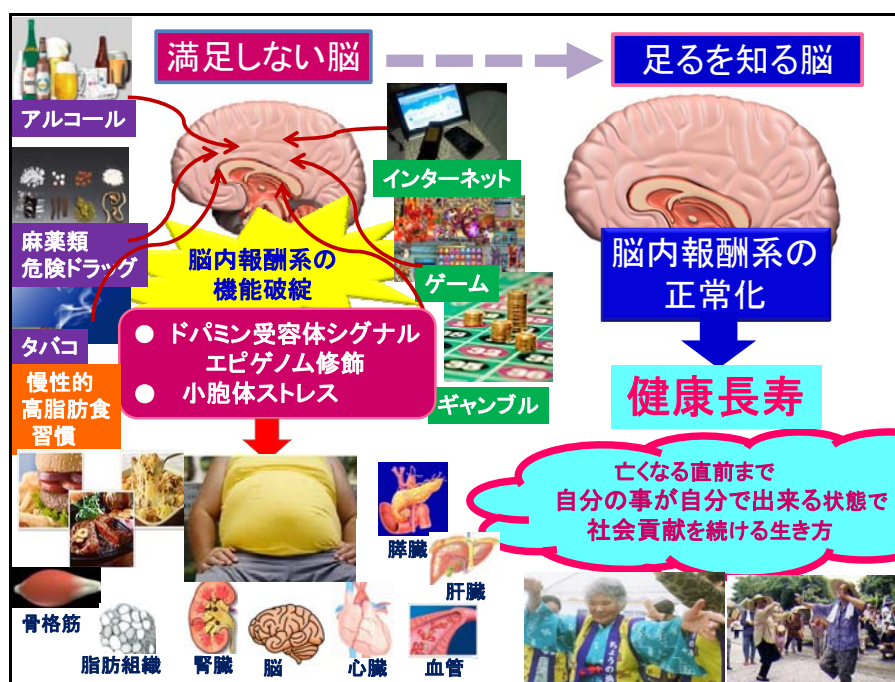


図 5

【引用文献】

- (1) 益崎 裕章: 肥満症の内分泌学的解析 日本内科学会雑誌 (日本内科学会) 100:2638-2645, 2011
- (2) 益崎 裕章 他: 慢性の高脂肪食習慣に伴う視床下部の炎症と小胞体ストレス Diabetes Frontier (メデイカルレビュー社) 25:51-57, 2014
- (3) Schwartz M et al. The resolution of neuro-inflammation in neuro-degeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. EMBO J 33:7-20, 2014
- (4) Zhang X et al. Hypothalamic IKK beta /NF-kappa B and ER stress link overnutrition to energy balance and obesity. Cell 135:61-73, 2008
- (5) Meng Q et al. Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the IKKbeta/NF-kappaB pathway. J Biol Chem 286:32324-32332, 2011
- (6) Berthoud HR et al. Food reward, hyperphagia, and obesity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 300 : R1266, 2011
- (7) Harris GC et al. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. Nature 437 : 556, 2005
- (8) Epstein DH et al. Cheesecake-eating rats and the question of food addiction. Nature Neurosci 13:529-531, 2010
- (9) Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. Neuron 69:664-679, 2011
- (10) Freedman DH. How to fix the obesity crisis .Scientific American 304:40-47, 2011
- (11) Fujiki K et al. Expression of the peroxisome proliferator activated receptor γ gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue of mouse models of diabetes. BMC Biology 7:38, 2009
- (12) Kozuka C et al. Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. Diabetes 61:3084-3093, 2012
- (13) Kozuka C et al. Natural Food based Novel Approach toward Prevention and Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes: Recent Studies on Brown Rice and γ -Oryzanol. Obes Res Clin Pract 7:e165-e172, 2013