

特別講義

肥満と痩せ — 食欲・体重調節ループとその異常 —

乾 明 夫

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座行動医学分野
(原稿受付 平成17年3月1日)

I. はじめに

この50年間の日本人の体重の推移をみると、男女ともに殆どの年代で、カーブは右上がりを示し、日本人は肥満化の一途をたどっていることがわかる(図1)。肥満指数(BMI)25以上を肥満と判定すると、日本人の4人に1人が肥満であり、糖尿病をはじめとする生活習慣病の著しい増加を招いている。アメリカにおいては事態は更に深刻であり、まもなく肥満指数30以上の肥満(アジアとは判定が異なる)が3分の1を占めるようになると考えられている。このまま飽食の時代が続く限り、いずれ街は相撲力士のような肥満者が闊歩することになる。その一方で、高齢者の痩せも重要な問題であり、癌や感染症などの疾患が併発すると、容易に悪液質に陥る。更にまた、この50年間で体重減少の一途をたどっているのが、若い女性であり、4人に1人が痩せと判定されるに至った。ここに、神経性食欲不振症をはじめとする摂食障害の著しい増加が、社会問題化している背景が認められる。

II. 食欲・体重調節機構

1994年のレプチン(肥満遺伝子産物)の発見以来、この領域の理解に大きな進展が認められた(図2)。レプチンは体の脂肪組織から、脂肪量に応じて血中に放出されるホルモンであり、体の脂肪量、すなわちエネルギーの蓄積程度を、脳内視床下部にある食欲調節中枢に伝えるシグナルとして作用する。すなわち、血中のレプチンが高いと脳はエネルギーの備蓄が十分であると判断し、食欲を抑制する。一方、血中のレプチンが低いと脳は食欲を亢進し、体脂肪量(体重)を増加させる。視床下部にはレプチン受容体が存在し、レプチンはその受容体を介して、種々の食欲促進/抑制物質に影響を及ぼす。すなわち、レプチンを中心とした、食欲・体重調節ループが存在し、これが日々の食事摂取量がまちまちでも、体重を長期にわたって一定に保つ巧妙な仕組みとなっている。肥満や悪液質は、このループが破綻、もしくは不適切に作動している状態と考えることができる。

最近、食欲・体重調節ループの本態は肥満制御にある

筆者のプロフィール



- ◆昭和27年10月 大阪府守口市で生まれる
- ◆昭和47年4月 神戸大学医学部入学(昭和53年3月卒業)
- ◆昭和55年4月 神戸大学大学院医学研究科(内科学Ⅱ)入学、単位修得後退学(昭和59年3月)
- ◆昭和59年7月 神戸大学医学部助手に任用(医学部第二内科学講座)
- ◆平成9年12月 神戸大学医学部附属病院講師に任用
- ◆平成12年1月 神戸大学医学部助教授に任用
- ◆平成13年4月 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子医学講座 消化器代謝病学分野(旧第二内科)助教授に任用
- ◆平成17年1月 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 行動医学分野教授及び鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター 心身医療科診療科長に就任

のではなく、むしろ飢えに応答することにあると考えられるようになった。これは儉（節）約遺伝子仮説と呼ばれる。進化の長い歴史において、人類や動物にとっては飢えとの戦いの日々であり、いかに効率よくエネルギーを蓄積するかということにpriorityがあったと考えられる。そういう意味では、飽食の世の中にあっては、肥満は起こるべくして起こったわけである。このレプチンの作用不全もしくは抵抗性は、レプチンの脳血液関門の通過が一つの律速段階になっていると考えられる（図2）。すなわち、進化の過程で獲得されたレプチンの食欲・体重調節作用の幅はかなり狭く、むしろレプチンは上昇するよりも低下することに意味があり、これが飢えに対する応答に重要と考えられるようになった。

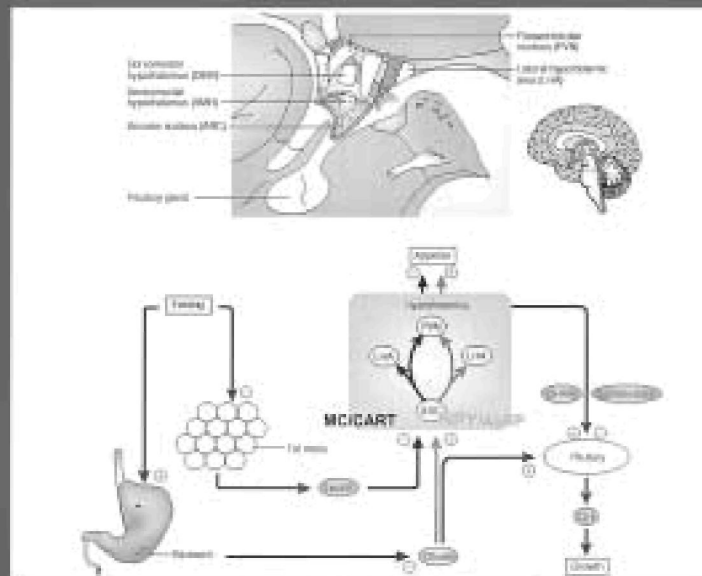
食欲・体重調節ループを構成するもう一つの重要な因子が、胃から同定された。このペプチドは成長ホルモン（GH）分泌促進作用を有するところから、グレリンと命名された。グレリンは末梢組織より初めて見いだされた食欲促進系の消化管ホルモンであり、飢えの応答の根幹をなすものと考えられる（図3）。グレリンとレプチンの作用は拮抗的しかし相補的であり、グレリンは脳内視床下部の神経ペプチドY（NPY）を介して食欲を増加させる。このように“脳”と“腸”の関係は深く、食欲調節に果たす脳腸相関の意味は極めて大きい。

Ⅲ. 悪液質と神経性食欲不振

食欲・体重調節ループの本態が飢えに応答することにあるのであれば、どうして悪液質病態が生じるのであろうか。悪液質は癌、エイズ（AIDS）、慢性感染症、リウマチ、肝硬変などの多くの疾患に合併して認められる。癌性悪液質は60%（最終的には80%以上）の患者さんに認められ、抗癌剤や放射線療法に対する耐性を低め、QOLを低下し、予後を悪化させる。とりわけ肺癌、胃癌、食道癌などに多く認められ、悪液質は癌死の20-25%を占めるといわれる。この本態は、癌及び周囲組織より放出されたサイトカインによるレプチン様シグナルの過剰状態であり、このことが食欲促進系ペプチドを中心とした飢えへの応答を阻害する。抗癌剤や放射線照射も二次的に悪液質を助長する。治療としては、心理・栄養カウンセリングを中心とした全人的立場からのアプローチとともに、最近では、種々の薬物療法も積極的に用いられている（図4）。

食欲調節ペプチドはまた、神経性食欲不振や過食症といった摂食障害においても重要な役割を演じているものと考えられる。グレリンや神経ペプチドY（NPY）といった食欲促進系ペプチドの増加が認められる一方で、神経性食欲不振においては食欲制御系ペプチドの増加

図3 グレリンは空腹シグナルであり、食欲・成長の統合的調節をつかさどる

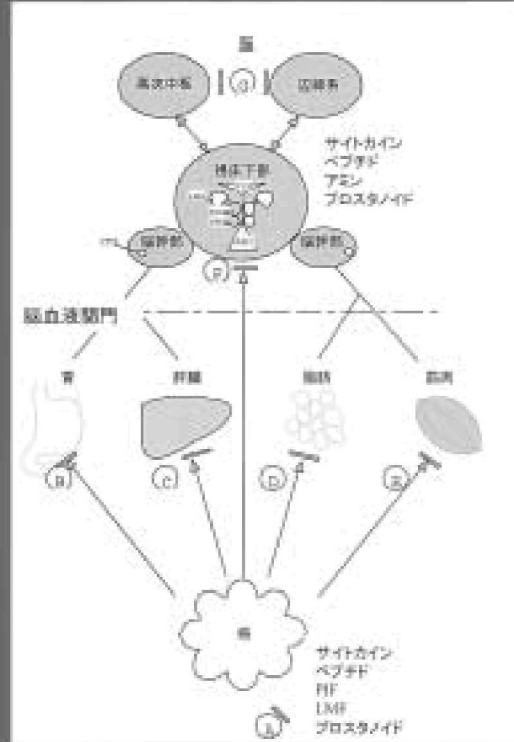


グレリンとレプチンの拮抗的、相補的關係

図4 癌性悪液質の治療

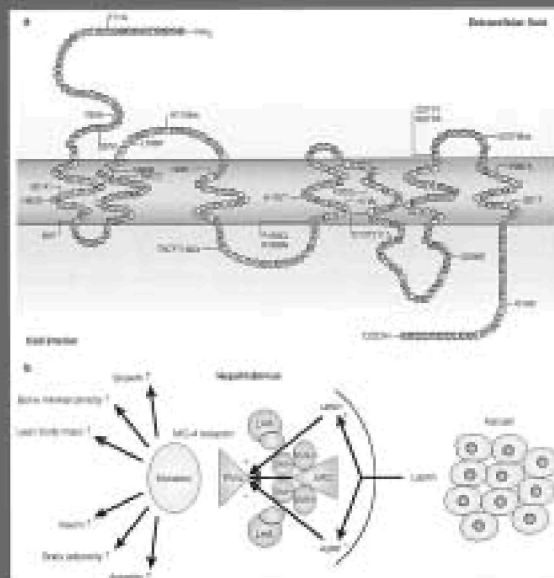
- 心理カウンセリング
- 栄養カウンセリング
 - 少量・頻回の食事
 - エネルギーの価の高い食品
 - 脂肪の制限
 - 極端な味やにおいをさける
 - レストランで食べるような食事
 - サプリメント(分枝鎖アミノ酸, EPA)
- 薬剤
 - 女性ホルモン(プロゲステロン)
 - カンナビノイド
 - 副腎皮質ホルモン(コルチコステロイド)
- 中心静脈栄養?

- ①サイトカイン抑制薬 ②胃排泄能促進薬
- ③Ccnサイクル阻害薬 ④LMF(脂質動員因子)阻害薬
- ⑤EPIP(蛋白質崩壊因子)阻害薬
- ⑥食欲促進薬 ⑦抗うつ薬



CA Can J Clin 52:72-91, 2002 ; Nature Clin Prac Oncol, 2005, in press

図5 メラノコルチンの一塩基多型(SNP)と肥満症、無茶食い障害



メラノコルチン4受容体のSNP(a)は数多く報告され、強力な食欲抑制系のメラノコルチンの作用を阻害(b)する

Nature Rev Drug Discov 2:986-998, 2003

が認められ、このことが飢えに対する応答を阻害すると同時に、拒食と過食のアンビバレントな食行動の一因をなすと考えられる。過食症においては、コレシストキニン (CCK) をはじめとする食欲抑制系の低下が報告され、過食行動との関連が推測されてきた。摂食障害における食行動の異常は、エネルギーの過不足にもとづく病態、すなわちレプチンで駆動される食欲・体重調節機構の異常とは、必ずしも同一ではない。このストレスによる食行動調節異常の本態は、今後に残された大きな課題であるが、極く最近、強力な食欲抑制系ペプチドメラノコルチンの受容体 (MC-4) の一塩基多型 (SNP) と無茶喰い障害 (binge eating disorder) の有意な関連が報告された (図5)。

IV. おわりに

大学生のボランティアに、通常の食事量の20%多い(もしくは少ない) 食事量を1ヶ月間摂取してもらい、その後自由摂取下の食事に戻すと、増加した(もしくは低下した) 体重はもの見事に前値に復する。このように、食欲・体重調節ループは極めて精巧に作動している。個人個人の体重のセットポイントがどこで、どのようにして決められ、またどのようにしてそのセットポイントが移動し、肥満や悪液質病態が招来されるのか、いよいよ核心に迫る研究がなされてゆくものと思われる。飛躍的な発展をとげた生命科学をベースに、新たな視点に立って、トランスレーショナルな研究を展開することは、摂食行動の研究や肥満、痩せの診療のみならず、心身医学の大いなる発展に寄与することが期待される。

参考文献

- 1) Inui A: Feeding and body weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci* 1999; 22: 62-67
- 2) Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59: 4493-4501
- 3) Inui A: Neuropeptide Y feeding receptors-are multiple subtypes involved? *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 43-46
- 4) Inui A: Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 35-61
- 5) Inui A: Transgenic study of energy homeostasis equation: Implications and confounding influences. *FASEB J* 2000; 14: 2158-2170
- 6) Inui A: Eating behavior in anorexia nervosa - An excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol Psychiatry* 2001; 6: 620-624
- 7) Inui A: Cytokine and sickness behavior : implications from knockout animal models. *Trends Immunol* 2001; 469-473
- 8) Inui A: Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 551-560
- 9) Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome : Current issues in research and management. *CA-Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91
- 10) Inui A: Obesity-a chronic health problem in cloned mice? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 77-80
- 11) Inui A: Neuropeptide gene polymorphisms and human behavioural disorders. *Nature Rev Drug Discov* 2003, 2: 986-998
- 12) Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M.: Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004; 18: 439-456
- 13) Bartfai T, Benovic JL, Bockaert J, Bond RA, Bouvier M, Christopoulos A, Civelli O, Devi LA, George S, Inui A, Kobilka B, Leurs R, Neubig R, Pin JP, Quirion R, Roques BP, Sakmar TP, Seifert R, Stenkamp RE, Strange PG: The state of GPCR research in 2004. *Nature Rev Drug Discov*. 2004; 3: 577-626
- 14) Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F: Therapy insight; cancer -anorexia-cachexia syndrome-when all you can eat is yourself. *Nature Clin Prac Oncol* 2005; in press