

(特集：特別講演・第26回年次学術集会より)

糖尿病・肥満症の深刻化：沖縄クライシスから学ぶこと ～未来への提言～

益崎 裕章

Rapid Aggravation of Diabetes-Obesity Syndrome in Okinawa: Perspective of Precision Medicine in the Near Future

Hiroaki Masuzaki

Summary An urgent task that must be undertaken to prepare for the upcoming super-aging society in Japan is to establish an active and healthy lifestyle for the senior citizens. This will enable them to enjoy their own lives as well as pass on their knowledge and experience to the next generation. Medical and social systems need to be built to support the desired lifestyle. Okinawa, which was once an island of the longest-lived people in the world, currently ranks near the top of all Japanese prefectures in terms of the proportion of obese people and patients with type 2 diabetes mellitus. The average lifespan of the people in Okinawa has been rapidly decreasing concurrently (the Okinawa crisis). This review aims to update the concept of the obesity-diabetes syndrome, with emphasis on the potential role of epigenome in lifestyle-related diseases as well as addiction to animal fats, which leads to dysregulation in the feeding behavior.

Key words: Okinawa crisis, obesity-diabetes syndrome, super-aging society, epigenome, addiction

緒言

世界に冠たる長寿地域、沖縄は最近10年ほどの短期間に日本屈指の肥満県、糖尿病県に転じ、“沖縄クライシス”と呼ばれる健康長寿の崩壊が続いている。沖縄で短期間に生じた急激な疾病構造の変化は80歳以上が1000万人を超える人類史上未曾有の超高齢社会に突入した我が国の健康長寿の在り方を考える上で極めて示唆に富む。12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が、残念なことに一般的に見られる肥満のメカニズムは遺伝子の構造上の異常（変異）では説明出来ないことが判明した。

気候や感染症、栄養状態などの環境の変化に適応して遺伝子の変容するには少なくとも10万年を要する。マラリアから生き延びる手段として10万年をかけて鎌状赤血球症という遺伝子病が出現したことは夙に有名である。肥満症やアレルギー、炎症性腸疾患などが僅か20年程度

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）
〒903-0215 沖縄県 西原町 上原207

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,
Hematology, Rheumatology, Second Department of
Internal Medicine, Graduate School of Medicine,
University of the Ryukyus, Okinawa, JAPAN
207 Uehara Nishihara Okinawa 903-0215, JAPAN
Email; hiroaki@med.u-ryukyu.ac.jp

の間に急増している状況を考えると、現代人の遺伝子は環境の急激な変化に適応出来ていないことを意味している。

一方、日々の生活習慣の乱れが遺伝子自体を変えるのではなく、遺伝子の働き方を変えることによって疾病を引き起こすメカニズムが急速に明らかになってきている。このような現象はゲノム修飾（エピゲノム）と総称され、エピゲノムと病気をつなぐ身近な例として、多くのがんで、その発生や進展を防ぐ癌抑制遺伝子の転写調節領域（遺伝子の読み取りを決める場所、プロモーター領域）にDNAメチル化と呼ばれるゲノム修飾が過剰に生じており、がんを食い止めるはずのブレーキがうまく働いていないことが知られている。低出生体重児（未熟児）では腎臓のネフロン数の減少を招いて慢性腎臓病のリスクが上昇することや成人後に肥満しやすい体質を獲得することにもゲノム修飾が関与している。肥満症のメカニズムにおいても、不健康な生活習慣の積み重ね（運動不足、慢性的な高血糖や高血圧、動物性脂肪の摂取過剰など）が臓器を守り、病気を防いでくれている様々な遺伝子の読み取りパターンを変えてしまう可能性が注目される。そのひとつに動物脂肪やショ糖（砂糖）に対する依存性が挙げられる。インターネット依存やギャンブル依存、危険ドラッグや麻薬などの薬物依存が深刻な社会的問題となっているが、動物性脂肪に対する依存性には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、ギャンブル、インターネットなどに対する依存症と数々の類似点がある。麻薬・ニコチン・アルコールなどの依存症は依存性物質の摂取が増えるほど、脳内報酬系による認識閾値が上昇してゆき、それまでの摂取量（血中濃度）では脳が満足や喜び（報酬）を得られなくなることに起因する。摂取し過ぎると食太ってしまう、血糖値が上がってしまうと頭ではわかっているにもかかわらずジャンクフードやファストフード、異性化糖を大量に含む清涼飲料水やスナック菓子に依存してしまう理由が脳科学によって急速に解明されつつある。動物性脂肪を摂りすぎると脳に炎症が起こり、脳内報酬系にエピゲノム変化を誘発して太りやすい食嗜好に変わっていくことも判ってきた。

最近、私達は玄米などの未精製全粒穀物に由

来する機能成分、 γ オリザノールが食欲中枢の視床下部やインスリンを産生する膵臓の β 細胞の小胞体ストレスを抑制することにより、脂っこい食べ物を欲しがらなくなり、グルコース応答性インスリン分泌能が回復して糖尿病を予防・改善できる、というまったく新しい分子メカニズムを明らかにした¹⁾⁻³⁾。本総説では最新医学が明らかにした肥満症の仕組みを解説し、健康長寿を取り戻すための医学的方策に関して提言したい。

1. 糖尿病・肥満症の深刻化：沖縄クライシスの背景因子

沖縄地方は世界屈指の長寿地域として知られ、現在も”百寿”に達する長命老人が多く暮らしている。2004年、タイム誌のカバーストーリーに沖縄の健康長寿が取り上げられ、“How to live to be 100 and not regret it”という特集記事が掲載された。タイム誌の記事ではClassical Okinawa Style（健康長寿をもたらす沖縄流の伝統的生活習慣）として（1）白米の摂取量を少なくする（2）霜降り〔脂身〕肉の摂取量を少なくする（3）腹八分目の食習慣を励行する（4）規則的な身体運動習慣を持つ（5）祖先崇拝や親類・縁者、地域住民間の濃密なネットワークを重視する（6）生き甲斐を持つという6点がハイライトされた。

しかし、皮肉なことにタイム誌にこの特集が組まれた2004年、沖縄の健康長寿には既に急速な崩壊が始まっていた。のちに、私達、琉球大学第二内科の田仲 秀明 医師（現 田仲医院 院長）、島袋 充生 医師（現 福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座 主任教授）によって沖縄クライシスと命名されたこの現象は、当時から12年が経過した今も明らかな改善の兆しは見られない。東京銀座にマクドナルド1号店が出店された1972年から20年先行して米国スタイルの高脂肪・高ショ糖・大量消費型食文化が流入し、幼少期からその洗礼を受けてきた壮年・還暦世代を中心に、特に成人男性における肥満症、2型糖尿病が急増し、糖尿病に起因する人工透析の導入率は47都道府県の中でも突出した1位にある。平成16年度以降、沖縄県の成人男性の2人に1人がBMI 25を超えており、メ

タボリックシンドローム基準に該当する割合も4人に1人に達している。

沖縄クライシスを招いた主要な要因として食習慣の急激な変化が挙げられる⁴⁾。日本で最後の国立大学医学部として琉球大学医学部が新設された1980年当時の80歳代、90歳代の沖縄県民患者の解剖所見によれば、大動脈や冠状動脈の粥状動脈硬化や石灰化が殆ど認められなかった、と記録されている。1975年当時で65歳以上、すなわち、第2次世界大戦終結時に35歳以上の沖縄県民の大部分は朝、昼、夕の三食ともに幼少期より煮イモを主食としており、線維成分が豊富で極めて低カロリー・低脂肪の質素な食事を摂っていたようだ。戦前の沖縄地域では白米を常食出来たひとは極めて例外的であり、テレビや雑誌で御目に掛かる豚肉や動物性脂肪分の多い伝統的沖縄料理は王族・富裕層が正月や祝祭などの特別なときにのみ口にできた食事とされる。

戦後のアメリカ型食の流入により沖縄県は戦前のスローライフからいきなり高脂肪・高栄養の食環境に曝されることとなった。戦後の沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は常に全国平均よりも5%前後上回っており(図1)、日常的な

高動物脂肪食習慣がインスリン抵抗性やインスリン分泌の過剰・遷延化を引き起こし、沖縄県における肥満や2型糖尿病、心血管病の発症リスクを一段と高めていることが示唆される。脂肪酸は膵臓β細胞に発現する脂肪酸受容体に働き、増幅経路(cAMP-PKA経路)と呼ばれる信号伝達系を活性化してグルコース応答性インスリン分泌(GSIS)を増強する。実際、沖縄県民を対象とした75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の成績では耐糖能異常や2型糖尿病の有無にかかわらず、大半の症例でインスリンの著しい分泌過剰と分泌遅延が認められ、従来、日本人の2型糖尿病の典型パターンとされてきたインスリン分泌不全型の2型糖尿病の割合は驚くほど少なかった(図2)。

抗肥満・抗糖尿病効果を期待して糖質摂取を極端に減らすアトキンスダイエット(過度な糖質制限ダイエット)がマスメディアを賑わしてきたが、糖質を減らした埋め合わせを脂質や蛋白質で補うことで短期的に高血糖が是正され、一定の減量効果を挙げられたとしても中・長期的に見ると脂質過剰によって血管内皮機能が悪化したり(脂肪毒性)、蛋白質過剰で腎機能が悪化したり発がんリスクを高めてしまう⁵⁾。高

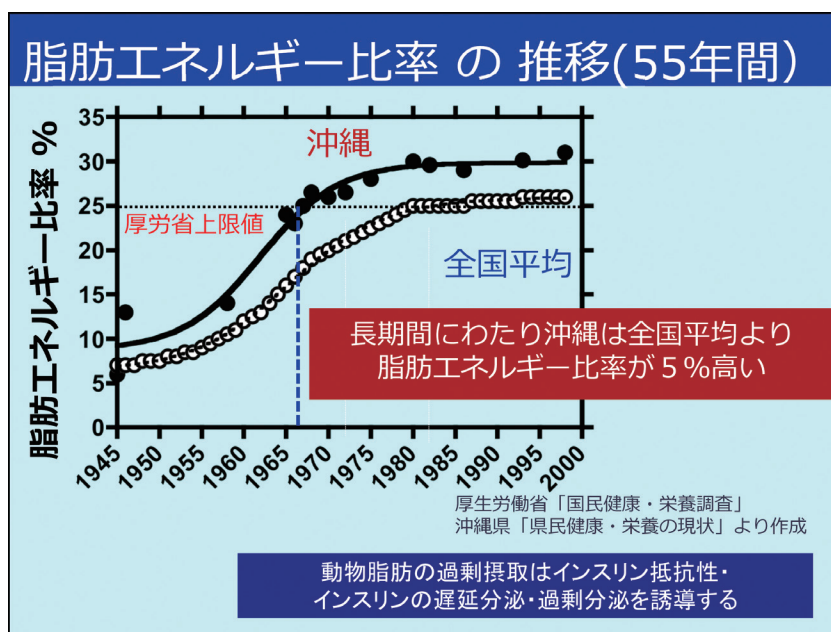


図1 沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率の推移

1960年代後半以降、沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は常に全国平均よりも5%前後上回ってきた。

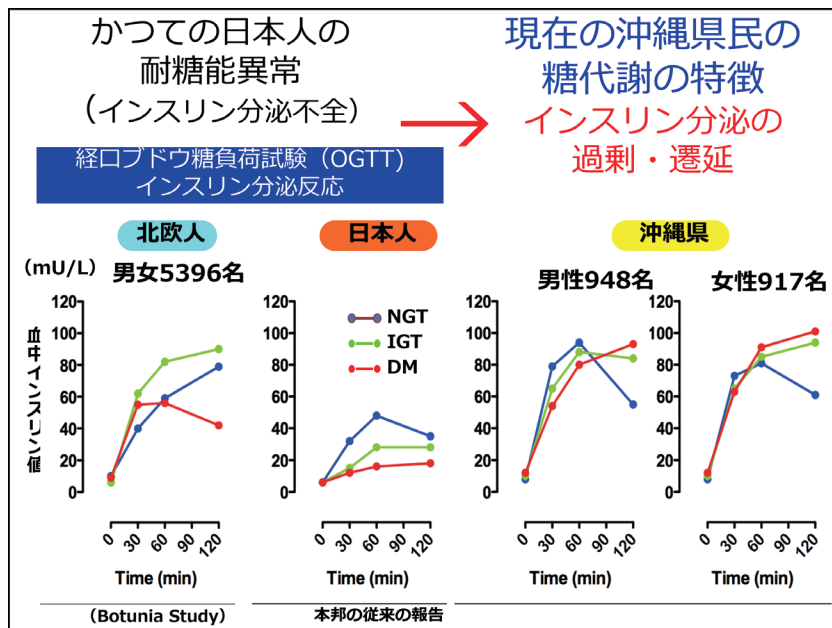


図2 沖縄県民を対象とした75 g経口ブドウ糖負荷試験の成績 (血中インスリン濃度)
 沖縄県民の75 g経口ブドウ糖負荷試験の特徴として 耐糖能異常や2型糖尿病の有無にかかわらず、著しい高インスリン血症を認めることが注目される。これまで日本人の2型糖尿病の典型パターンとされてきたインスリン分泌不全型の2型糖尿病の割合は沖縄県民では驚くほど少ないことが初めて明らかになった。

動物脂肪食は脳の食欲コントロールを攪乱し、自分の身体が必要とするカロリー以上に食べてしまう過食行動を引き起こす³⁾。亜熱帯気候にある沖縄県の肥満急増の背景としては、食習慣の急激な変化に加え、活動時間帯が夜にシフトしており、成人のみならず幼稚園児や学童の夜更かしや睡眠不足も大きな問題となっている。夜型にシフトした生活リズムはホルモン分泌や体内時計を狂わせる生体リズム障害を引き起こし、肥満や2型糖尿病、高血圧症の引き金を引く。鉄道がなく、自転車の普及も乏しく、移動の手段を圧倒的に自動車に依存している沖縄県民の運動不足も深刻である。運動習慣は食後の血糖上昇を和らげ、骨を丈夫にし、骨格筋の量を増やし、抗肥満体質を作る。さらに、四方を海に囲まれた小島である沖縄は本州に比べて気温の日較差が非常に小さく、一日を通して±1度で推移する日が少なくない。哺乳動物には褐色脂肪組織の活性化などにより、冷え込みに対抗して熱産生を誘導する仕組みが備わっているが温暖な沖縄に生きる人々にはそのような仕組みを働かせる必要がない。世界的に見ても亜熱帯・

熱帯に分布する島嶼圏に肥満者の割合が際立って高いことが知られている。

2. 生活習慣病の病態形成に関わる新たなメカニズム：ゲノム修飾 (エピゲノム)

我が国はOECD加盟国の中でも低出生体重児の割合が際立って高いことが知られており、妊婦に対する過度な体重管理や出産可能年齢の女性におけるスタイル偏重主義に警鐘が鳴らされている。胎生期低栄養 (低出生体重) はネフロン数の減少を招いて慢性腎臓病のリスクとなり、また、成人期の糖尿病、肥満症、高血圧症の発症リスクを高める。第2次世界大戦末期のオランダはナチスドイツによる出入港禁止措置のために深刻な食料難に陥りオランダ飢餓 (Dutch famine) として夙に有名であるが、疫学研究の結果、胎児期に母体がDutch famineを経験した子供たちは成人後、糖尿病や高血圧症、肥満を来した割合が有意に高かった。胎生期・新生児期の栄養環境が成長過程から成人期の肥満症リスクに影響を与えるというDOHaD

(Developmental Origins of Health and Disease) 仮説が提唱されている⁶⁾。

胎生期の栄養環境がインスリン抵抗性や血圧上昇、食欲制御異常に影響を及ぼす分子機構には環境の変化がもたらすゲノム修飾（エピゲノム）が関与している。ゲノム修飾はDNAの塩基配列の変化を伴わない情報記憶と遺伝子の発現調節であり、発生や分化など生命現象の根幹に関わるのみならず、栄養や運動、老化などの環境因子によって制御されている。その分子基盤はDNAメチル化やヒストン修飾、クロマチン構造のリモデリングなどである⁷⁾。栄養不足の状態でも飼育した母体から誕生したマウスは小さく生まれるが、その後、肥満や糖尿病、高血圧症を来しやすくなる⁸⁾（図3）。このメカニズムは脂肪細胞ホルモンであるレプチンの分泌調節と関わりが深い。レプチンは脂肪細胞が中枢神経系に対してエネルギーの備蓄状況を伝え、食欲や糖代謝を制御する担い手として機能するが、母体が低栄養に曝されると生後の血中レプチン濃度の調節に異常を来し、食欲中枢、視床下部のニューロンネットワークが適正に構

築されない。結果的に、胎内低栄養を経て生まれてきたマウスは動物性脂肪に対する欲求が高まり、肥満しやすくなる。実際、遺伝的にレプチンを欠損する*ob/ob*肥満マウスの視床下部神経回路が破綻しており、新生児期からレプチンを適正なタイミングで注射するとこの神経ネットワークが正常化する。

米国アリゾナ州に住む世界屈指の肥満・糖尿病部族、ピマ・インディアンの研究からは妊娠中に糖尿病を患っていた母親から生まれた子供は糖尿病でない母親から生まれた子供に比べて若年発症の糖尿病の割合が10倍も上昇していた。また、父親のSprague-Dawleyラットに動物脂肪を持続的に与えると仔ラットにインスリン分泌不全が生じ、糖尿病になりやすくなることが報告されており、哺乳類において、食の異常に伴うエピゲノム変化が次世代に伝達され（*intergenerational transmission*）、子供の世代に糖尿病を誘発するという衝撃的な事実が続々と明らかになってきている⁹⁾。生活習慣病は、もはや、自分自身の問題だけではなくてきている。さらに、妊娠ラットに動物脂肪を多量に



図3 胎生期の低栄養が成人後の生活習慣病リスクを高めるエピゲノム機構
 栄養不足の状態でも飼育した母体から誕生したマウスは小さく生まれるが、その後、肥満や糖尿病、高血圧症を来しやすくなる。胎生期の低栄養は脳や腎臓、肝臓、血管系など、様々な全身臓器の遺伝子群に対してゲノム修飾の刻印を残し、成人後の疾患リスクを高める。

含むジャンクフードを与えて出産させると、生まれてきた仔ラット達も同様に動物脂肪を好むようになることが報告されている¹⁰⁾。様々な遺伝子のゲノム修飾が栄養成分やビタミンによって影響を受けることも注目に値する。食の異常がもたらす腸内フローラのバランス異常が糖尿病や肥満症の病態や発症に甚大な影響を与えていることも明らかになってきている。

3. 肥満症の基盤病態として注目される 動物脂肪依存

動物性脂肪の過剰摂取が食欲抑制ホルモンであるレプチンの作用を減弱させ（レプチン抵抗性）、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が知られている¹¹⁾。視床下部弓状核が指令塔となってホルモンや自律神経系が制御する食欲調節システム（メタボリック・ハンガー調節系）は動物脂肪がもたらす視床下部の炎症や細胞ストレス（小胞体ストレスや酸化ストレス）によって容易に攪乱されてしまう¹²⁾。マウス実験からは動物性脂肪の摂取後、

短期間に視床下部に活性化マイクログリア細胞が浸潤し、脳組織のダメージや炎症、白血球の遊走をもたらすことが明らかになっている¹³⁾。

動物性脂肪に対する依存のメカニズムが麻薬やニコチン・アルコールの依存と類似していることは極めて興味深い。依存に伴う摂取量の増加は脳内報酬系の認識閾値が上昇し、それまでの血中濃度では脳が十分な満足や喜び（報酬）を得られなくなることを意味している。動物性脂肪とショ糖を高含有するエサを与えて肥満を誘導したラットにおいてはコカイン・ヘロインなどの麻薬依存のラットと同様に、脳内報酬系が反応できるレベル（刺激の閾値）が上昇しており、エサの摂取による脳内報酬が得られにくくなる¹⁴⁾。さらに驚くべきことには、麻薬・ニコチン・アルコール依存のラットにおいては依存性物質の強制的遮断を行うと脳における依存性が早期に消失していく一方、動物性脂肪に対する依存性は動物性脂肪の餌を止めてから2週間以上にわたって持続し、動物性脂肪に対する依存からの脱却が麻薬よりもはるかに難しいことが示唆される¹⁵⁾（図4）。

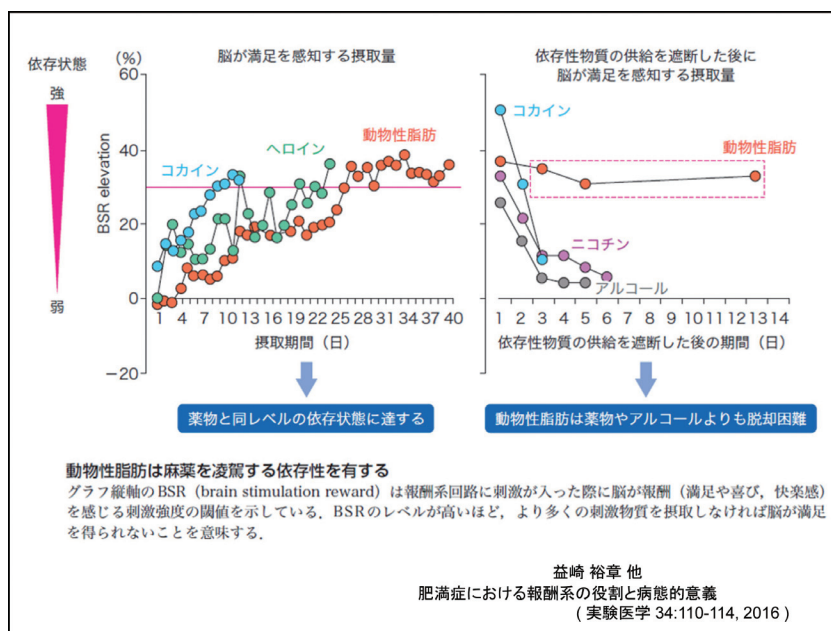


図4 動物性脂肪には麻薬を凌駕する依存性がある
 グラフ縦軸のBSR (Brain Stimulation Reward) は報酬系回路に刺激が入った際に脳が報酬 (満足や喜び、快感感) を感じる刺激強度の閾値を示している。BSRのレベルが高いほど、より多くの刺激物質を摂取しなければ脳が満足を得られないことを意味する。動物性脂肪に対する依存性は餌を止めても2週間以上にわたって持続し、麻薬よりもはるかに強い依存性を持つことが示唆される。

脳内報酬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、報酬系において中心的役割を担う神経核、線条体におけるドパミン受容体 (D2R) の活動低下が認められる¹⁶⁾。機能的MRIを用いた臨床研究でも動物性脂肪の過剰摂取で肥満した患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、脳内報酬系におけるドパミン・シグナルが低下していることが明らかになっている¹⁶⁾。動物性脂肪の過剰摂取に伴う脳内報酬系のドパミン・シグナル低下のメカニズムとして、動物性脂肪の摂り過ぎが続くとドパミン受容体遺伝子のプロモーター領域にDNAメチル化が亢進し、脳内報酬系のドパミン受容体遺伝子の転写レベルが低下する結果、食事による満足を脳が感じにくくなってしまうことが挙げられる。高脂肪食環境でメタボリックシンドロームが発症しやすい理由のひとつとして、皮下脂肪の蓄積を促進する転写因子として有名なPPAR γ 遺伝子の発現レベルが低下していることが挙げられる。このメカニズムも動物性脂肪の過剰摂取に伴うPPAR γ 遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化の亢進 (エピゲノム) が関与する可能性が示唆されている¹⁷⁾。

動物性脂肪の過剰摂取が代謝・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、というゲノム修飾は、太りやすい体質・ファストフードやジャンクフード依存に陥る体質を形成するメカニズム解明の鍵を握っており、生活習慣病の根本的改善につながる可能性を秘めている。

謝辞

第26回生物試料分析科学会年次学術集会におきまして特別講演 (市民公開講座) の機会を与えて戴き、座長の労を御取り戴きました会長の手登根 稔 先生 (浦添総合病院 臨床検査部長) に厚く御礼申し上げますとともに、『生物試料分析』に総説を寄稿する機会を与えて戴きました生物試料分析科学会 理事長の小川 善資先生、『生物試料分析』編集委員長の栢森 裕三先生に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Kozuka C, Masuzaki H et al. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015
- 2) Kozuka C, Masuzaki H et al. γ -oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015
- 3) Kozuka C, Masuzaki H et al. Brown rice and its components, γ -oryzanol, attenuate the preference for high fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes* 61:3084-3093, 2012
- 4) 益崎 裕章 他. 食習慣・ライフスタイルとメタボリックシンドローム糖尿病の療養指導2011 (日本糖尿病学会) (診断と治療社) 11-15, 2011
- 5) 島袋 充生 他. 肥満症と異所性脂肪、脂肪毒性日本内科学会雑誌 (日本内科学会) 100: 983-988, 2011
- 6) Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult diseases *Am J Clin Nutr* 71 (Suppl 5) : S1344-1352, 2000
- 7) Murphy TM et al. Epigenetics in health and disease: heralding the EWAS era. *Lancet* 383:1952-1954, 2014
- 8) Yura S et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition *Cell Metab* 1: 371-378, 2005
- 9) Ng SF et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467: 963-966, 2010
- 10) Ong ZY, Muhlhausler BS. Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* 25 : 2167-2179, 2011
- 11) 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
- 12) 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* 25 : 51-57, 2014
- 13) Schwartz M et al. The resolution of neuro-inflammation in neuro-degeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. *EMBO J* 33 : 7-20, 2014
- 14) Epstein DH et al. Cheesecake-eating rats and the question of food addiction. *Nature Neurosci* 13 : 529-531, 2010
- 15) 益崎 裕章 他: 肥満症における報酬系の役割と病態的意義 *実験医学* 34 : 110-114, 2016
Epstein DH et al. Cheesecake-eating rats and the

- question of food addiction. *Nature Neurosci* 13 : 529-531, 2010
- 16) Freedman DH. How to fix the obesity crisis *Scientific American* 304 : 40-47, 2011
- 17) 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