

特集

肥満研究の最前線

杉山 摩利子*¹ 坂野 僚一*² 有馬 寛*³

はじめに

肥満は2型糖尿病、脂質異常症、高血圧症、心血管疾患、癌など様々な合併症を発症する慢性疾患であり世界中で増加傾向にある。体重はエネルギー摂取量と支出量により規定されており、何らかの状況下でエネルギー摂取量が支出量を上回る状態が続くと余剰エネルギーが脂肪として蓄積される。肥満は「脂肪の過剰蓄積」と定義されるが、この病態が生じる背景は未だ不明な点が多く、環境因子と遺伝素因が複雑に絡み合った現象として理解されている。肥満の研究は多方面から進められており、ホルモンをはじめ神経系、免疫系、さらには臓器間ネットワークの視点からさまざまな研究成果が報告されている。近年、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬(セマグルチド)が抗肥満薬として臨床応用されるに至った。本邦においては約30年ぶりに保険収載となった抗肥満薬であり、今後、他のGLP-1受容体作動薬などが開発、承認されることが期待されている。

エネルギーバランスは中枢(脳)で制御されていることは古くから知られており、肥満の基礎研究において、脳による制御機構の解明は特に重要な

テーマの1つに挙げられている。脳内には大きく分けて2つの制御機構があり、1つは視床下部を中心としたホメオスタシス系、もう1つは中脳腹側被蓋野から線条体に投射するドパミンニューロンの投射経路が中心となる報酬系である。本稿ではこれらの制御機構について概説する。

I. ホメオスタシス系

ホメオスタシスとは生物に生得的に備わっている恒常性維持機構で、体重についてもホメオスタシスは保たれている。したがって、本来は食べたいときに食べたいものを食べただけ食べても、体重はほぼ一定に維持される。このような体重のホメオスタシスを制御する器官が視床下部であり、複数の神経核から構成されている。古典的には腹内側核が摂食を停止させる満腹中枢、外側野が摂食を開始させる摂食中枢と呼ばれている。現在では、各神経核から神経ペプチドを含むさまざまな摂食調節物質が産生され、それらが摂食行動を抑制するものと促進するものとで複雑な神経回路を形成していることが知られている。

視床下部神経核の中で、弓状核は脳脊髄液関門の物質選択性が弱く、循環血液中の栄養素、インスリン、レプチンをはじめとするホルモン、サイトカインなどに直接暴露されることによって調節を受け、体重が増加すれば食欲を下げエネルギー代謝を亢進し、体重が減少すれば食欲を亢進させエネルギー代謝を減少させることで体重を一定に保つ役割を担っている。弓状核には摂食を抑制する pro-opiomelanocortin (POMC)

— Key words —

肥満, ホメオスタシス, 報酬系

*¹ Mariko Sugiyama: 名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 助教

*² Ryoichi Banno: 名古屋大学大学院医学系研究科 健康スポーツ医学 准教授

*³ Hiroshi Arima: 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

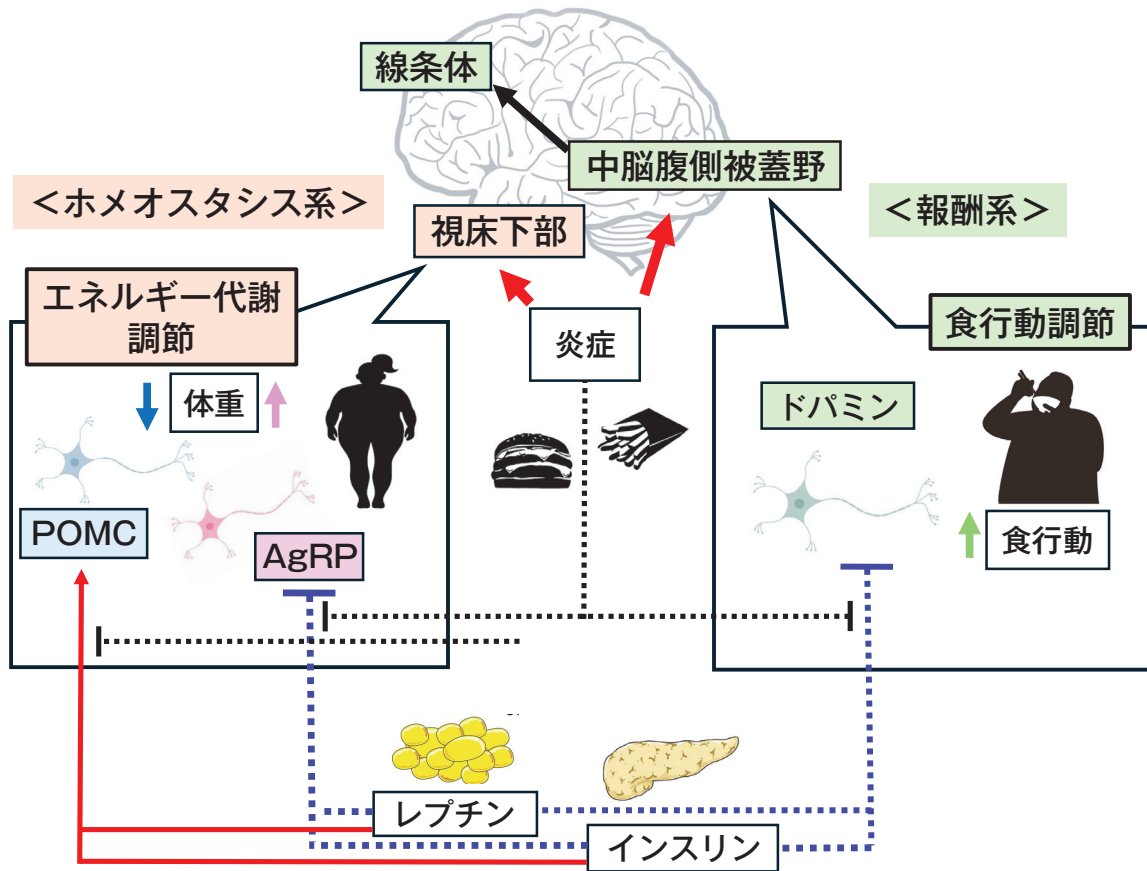


図1 ホメオスタシス系および報酬系による体重制御機構

ニューロンと摂食を促進する agouti-related protein (AgRP)ニューロンが存在し、エネルギー代謝を相反的に調節している。両ニューロンともに主として脂肪細胞から分泌されるレプチンと膵臓から分泌されるインスリンによって神経活性が調節されている。例えば、何らかの状況下でエネルギーバランスが正に傾き脂肪量が増加すると、血中のレプチンおよびインスリン濃度が上昇し、POMCニューロンの活性が増強されるとともにAgRPニューロンの活性が抑制され、増加した脂肪量は元の状態に戻されてホメオスタシスが保たれる。視床下部における両ホルモンの役割は重要で、レプチンもしくはインスリンの受容体を視床下部ニューロン特異的に欠損させると著明な肥満をきたし、肥満モデル動物では視床下部における両ホルモンのシグナルに

抵抗性をきたすことが報告されている¹⁾。

視床下部によるホメオスタシス機構が何らかの理由で破綻すると体重が増加し肥満形成に至るが、この破綻のメカニズムの1つに視床下部炎症があげられる。例えば、ファストフードに代表される高脂肪食(HFD)の摂取は肥満をきたす原因としてよく知られているが、HFDに含まれるパルミチン酸(飽和脂肪酸)は視床下部に直接作用してミクログリアを活性化し、視床下部炎症を惹起することが報告されている²⁾。炎症性サイトカインはレプチンおよびインスリンシグナルを阻害するため、末梢からの代謝情報が正しく視床下部に伝わらなくなり、これが肥満を形成するメカニズムの1つと考えられている。実際、肥満患者では視床下部に炎症が生じていることが画像検査で確認されている³⁾。動物実験に

において、視床下部炎症が長期間に渡って持続すると最終的には POMC ニューロンの脱落が生じることが報告されており⁴⁾、体重のホメオスタシスは破綻し不可逆な状態になると考えられている。HFD 摂取に伴う視床下部炎症は、視床下部のミクログリアの活性化が起点となって生じるが、時系列では HFD 投与後わずか 1 日で生じることが動物実験において確認されている³⁾。HFD 摂取に伴う視床下部炎症は、実質的な体重増加に先行して生じるため肥満形成の起点と考えられており、I κ B kinase beta (I κ k β) を視床下部で特異的に欠損することで視床下部炎症が生じない遺伝子改変マウスは HFD を摂取しても肥満をきたさず、逆に、autophagy-related protein 7 (Atg7) を視床下部で特異的に欠損することで視床下部炎症が生じる遺伝子改変マウスでは、普通食を摂取しても体重増加をきたすことが報告されている⁵⁾。したがって、末梢からの代謝情報であるレプチンやインスリンの中枢におけるシグナル伝達を障害する視床下部炎症の抑制は肥満治療を進展させる上で重要な課題の 1 つと考えられる。近年、マウスを使った基礎研究で、GLP-1 受容体作動薬に HFD 摂取に伴う視床下部炎症を抑制する作用のあることが報告されている⁶⁾。

II. 報酬系

摂食行動を含む多くの行動には、欲求刺激が増加することでポジティブな情動が生まれ、その結果、行動が促進あるいは維持される仕組みが存在しており、これは動機づけ行動を達成する上で重要な脳の機能である。行動の動機づけは報酬系によって制御されており、中脳腹側被蓋野から線条体に投射するドパミンニューロン経路が中心的な役割を果たしている。ドパミンニューロンから分泌されるドパミンは神経伝達物質であり、線条体に主として存在する中型有棘ニューロンに発現するドパミン受容体に結合することで、行動の動機づけに影響を与える。食行動に関しては、線条体におけるドパミン活性の上昇に伴って、食物探索行動や摂食量が増加することが知られている⁷⁾。ドパミンを欠損させ

たマウスを作成すると、消化管機能は正常であるにもかかわらず、食への動機が惹起されず餓死に至る。逆に、このマウスの線条体にドパミンを投与すると食行動が復活し生存することが報告されている⁷⁾。ドパミンニューロン系は、欲求が満たされたときに活性化し、その個体に快の感覚を与える神経系とされており、ドパミン欠損によって餓死することから、摂食行動の「快」の感覚は生存する上で必須である。

一方、HFD のような快楽刺激が強い食べ物については、代謝の恒常性を超えてさらに摂取することが知られており、肥満患者で認められる食行動異常と深く関係している。HFD への強い嗜好性を示す知見として、普通食を与えているマウスに HFD を同時に与えると、マウスは HFD のみを食べ、二度と普通食は食べないことが報告されている⁸⁾。HFD には薬物と同様に依存性が生じ、動物実験ではコカインなどの薬物よりも依存性が強いという報告もある⁹⁾。

肥満治療の原則は食事療法と運動療法であるが、これら治療法を遵守することは肥満患者にとって「言うは易し行うは難し」の典型例である。過食を含めた食行動異常は肥満患者で認められる症候であるが、functional magnetic resonance imaging (fMRI) で線条体におけるドパミン 2 受容体の活動が低下しており、ドパミン調節機構に異常が生じていることが報告されている¹⁰⁾。興味深いことに、ドパミンニューロンの活性は視床下部ニューロンと同様にレプチンおよびインスリンによって制御されており、例えばレプチンもしくはインスリンを直接ドパミンニューロンに作用させると神経活性は減弱し、ドパミン分泌は抑制され HFD の過食が抑制されることが報告されている¹¹⁾。また、内因性の GLP-1 にもドパミンニューロンの活性を下げ HFD の摂取量を減らす報告がある¹²⁾。HFD 投与に伴い中脳腹側被蓋野に炎症が生じ、レプチンおよびインスリン抵抗性が生じることが知られており、視床下部と同様に肥満治療を進展させる上で報酬系における炎症の制御も重要な課題の 1 つとなっている。

おわりに

肥満の病態は、細胞や臓器、それらを結ぶシステムが体内で複雑に作用し合うため、この分野では解明が困難な課題が多い。しかし、肥満の基礎研究分野では、分子遺伝学的手法によって特定のニューロンや細胞の機能を詳細に把握できるようになり、研究は大きく進展している。本稿で述べた脳による制御機構の理解が深まることで、ヒトへの治療法の応用も進展している。例えば、インスリンを鼻腔内投与すると、男性では炭水化物の摂取量が減少し、女性では嗜好性の高い食事 (palatable food) への嗜好が抑制されるといった報告¹³⁾がある。また、GLP-1 受容体作動薬は食欲を抑制するのみならず、palatable food への嗜好性を低下させることが明らかとなりつつある¹⁴⁾。今後、更なる肥満治療薬の進展が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Ullah, R. et al : Mechanistic insight into high-fat diet-induced metabolic inflammation in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *Biomed Pharmacother* 2021 ; 142 : 112012.
- 2) Valdearcos, M. et al : Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function. *Cell Rep* 2014 ; 9 : 2124-2138.
- 3) Thaler, J. P., et al : Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 153-162.
- 4) Thaler, J. P., et al : Hypothalamic inflammation : marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes* 2013 ; 62 : 2629-2634.
- 5) Meng, Q. et al : Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the IkkappaB kinase beta (IKKbeta)/NF-kappaB pathway. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 32324-32332.
- 6) Marinho, T. S., et al : Principal components analysis on genes related to inflammasome complex and microglial activation in the hypothalamus of obese mice treated with semaglutide (GLP-1 analog). *Brain Res* 2024 ; 1846 : 149225.
- 7) Julie E Finnell, et al : Intra-NAc insulin reduces the motivation for food and food intake without altering cue-triggered food-seeking. *Physiol Behav* 2022 ; 254 : 113892.
- 8) Szczypka, M. S. et al : Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 2001 ; 30 : 819-828.
- 9) Tsunekawa, T. et al : GABA(B) Receptor Signaling in the Mesolimbic System Suppresses Binge-like Consumption of a High-Fat Diet. *iScience* 2019 ; 20 : 337-347.
- 10) Epstein, D. H. et al : Cheesecake-eating rats and the question of food addiction. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 529-531.
- 11) Stice, E. et al : Dopamine-based reward circuitry responsivity, genetics, and overeating. *Curr Top Behav Neurosci* 2011 ; 6 : 81-93.
- 12) Ferrario, C. R. et al : Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 11469-11481.
- 13) Wang, X. F., et al : Endogenous Glucagon-like Peptide-1 Suppresses High-Fat Food Intake by Reducing Synaptic Drive onto Mesolimbic Dopamine Neurons. *Cell Rep* 2015 ; 12 : 726-733.
- 14) Tabassum, A. et al : Central effects of acute intranasal insulin on neuroimaging, cognitive, and behavioural outcomes : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2024 ; 167 : 105907.
- 15) Aldawsari, M. et al : The Efficacy of GLP-1 Analogues on Appetite Parameters, Gastric Emptying, Food Preference and Taste Among Adults with Obesity : Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023 ; 16 : 575-595.