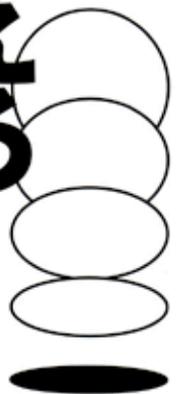


# 無関心ではいられない！ メタボと健康について考える



熊本大学医学部 医学博士 尾池雄一教授に聞く

「なんだか最近スボンのウエストがきつくなつたな。そういえば巷じゃ最近メタボ、メタボと言うけれど…」そんな風に思っているビジネスパーソンも多いのではないか。2008年度国民健康・栄養調査によると男性は2人に1人、女性は5人に1人がメタボリックシンドロームまたはその予備群であるという。生活習慣病に関する研究で数々の実績を持つ熊本大学医学部の尾池雄一教授にメタボのメカニズム、最新の研究、予防法などについて聞いた。

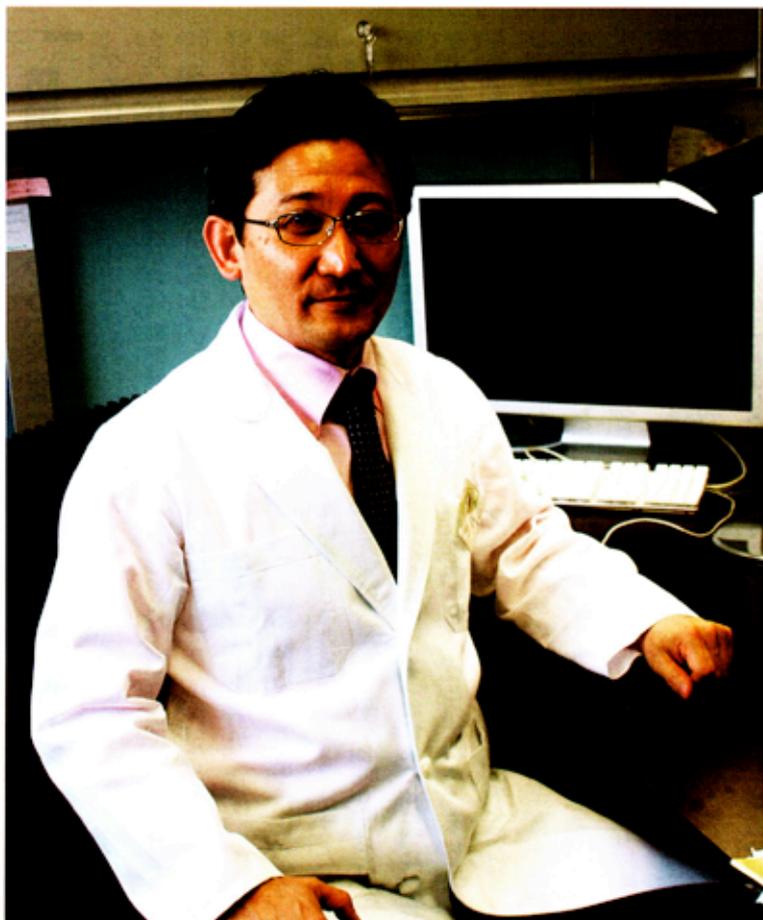
## キーワードは「内臓脂肪」と「動脈硬化」

まず背景として、日本が人口の約4人に1人が65歳以上の高齢者という超高齢社会を迎えるに当たり、健康長寿社会の実現化を真剣に考える時期であるということを考えなければなりません。日本人の主な死因は1位が癌、

前に防ぐために、ある基準を超えるとこれらの疾患発症のリスクが急激に高くなるという前提で設けられたのが現在のメタボリックシンドロームの診断基準なのです。

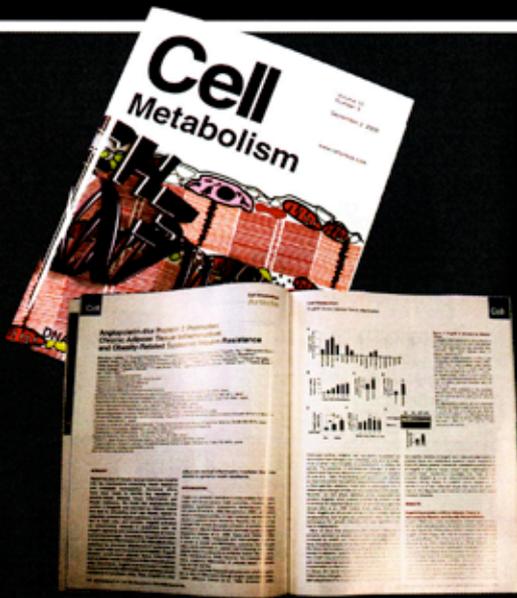
2位が心疾患、3位が脳血管疾患。心疾患の代表疾患である狭心症や心筋梗塞、さらに脳血管疾患の代表疾患である脳卒中は動脈硬化が原因となり起こる病気ですから、血管年齢を若いまま維持すれば健康長寿が可能になるという発想が成り立ちます。動脈硬化やその後引き続き発症する心疾患や脳血管疾患を事

1980年代前半までは動脈硬化の主因はいわゆる悪玉コレステロールであるLDLコレステロールだと考えられていましたが、80年代後半になるとそれ以外にも動脈硬化を進める病態があることが注目され始めました。国内外の4グループが各々に「肥満」「インスリン抵抗性」「高中性脂肪血症」「高血圧」などの項目が我々の体に複数存在することで動脈硬化



プロフィール

1966(昭和41)年1月生まれの44歳。熊本市出身、内科医、医学博士、2007(平成19)年4月より熊本大学大学院(医学系)分子遺伝学分野教授。生活習慣病(メタボリックシンドローム、循環器疾患、糖・脂質代謝異常、がん)の発症・進展の分子メカニズム解明に向け研究中。



メタボリックシンドロームを引き起こす因子を発見した尾池教授の研究成果が掲載されている米科学雑誌「セル・メタボリズム」

が発症するリスクが高くなり、将来の健康長寿が期待できなくなるといふ「死の四重奏」に代表される概念を発表しました。この考え方が継承され、2005年に国内の8つの医学会が共同して作成した診断基準が「日本版メタボリックシンドローム」です。ウエスト周囲径(内臓脂肪)プラス、「血糖値」「中性脂肪値」「血圧」の3項目のうち2つ以上が基準値を超えた場合をメタボリックシンドロームと診断し、徹底的に管理・治療することで将来的な動脈硬化、または動脈硬化に関連する脳卒中や心筋梗塞などを予防しましょう、という考え方はです。

ウエスト周囲径に関しては議論があります。ウエスト周囲径は内臓脂肪を表すものですが、基準値が男性にとつては厳しく簡単に引つか

かかってしまう数字で、女性にとつては甘くあまり引つかからないような数字になっています。また、同じウエストの大きさでもたまっている脂肪の場所が皮下か内臓かで大きく違ってくる。動脈硬化によくないのは内臓脂肪です。なぜ内臓脂肪が悪いのかは後で説明しますが、同じウエストでも脂肪の貯まる場所に個人差があるということですから、これらの問題はまた議論が必要な状況です。しかしながら、例えば「スポンのベルト穴がいつもと違う」とか「スカートがきつくなった」など自分の健康状態を日常生活の中で毎日一回気付かせてくれる指標であることも事実で、そういった意味ではウエスト周囲径の貢献は大きいと思います。

日本人は内臓脂肪がたまりやすい

食事で得たエネルギーに対して、基礎代謝意識しなくても生きていくだけで消費するエネルギー」と運動量依存的に消費されるエネルギーの総和がプラスマイナスゼロであれば、基本的に体重の増減はなく現状を維持することができます。しかし、基礎代謝のピークは男性が15〜17歳、女性が12〜14歳。若い時は基礎代謝が高くていくらか食べても太らない時期があったかと思いますが、年齢を重ねるにつれ運動もしなくなり基礎代謝も落ちることで収支バランスが過剰になったエネルギーを脂肪としてどんどん蓄えていきます。これが肥満です。

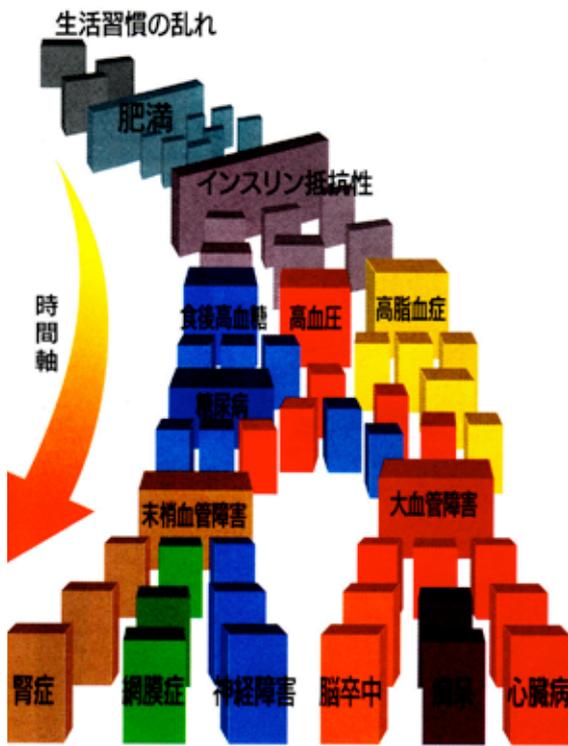
先ほど脂肪の付き方の個人差について触れ

ましたが、これには人種差もあります。白人と日本人を比べた場合、白人は皮下脂肪として脂肪を蓄える能力が大きいのに対して、日本人は皮下脂肪として脂肪を蓄える能力が低い。余分な脂肪が内臓脂肪や異所性脂肪(第3の脂肪といわれ、肝臓や筋肉、心臓の周りなどに貯まる脂肪として最近注目されている)に蓄積しやすい傾向にあります。動脈硬化に良くない内臓脂肪ですので、日本人が、白人ほど外見上はそこまで太っていないけれども、肥満、特に内臓脂肪を気にしないといけない理由がここにあるのです。

## 「防御機構」でも「炎症」も続くダメージ

なぜ内臓脂肪と異所性脂肪が悪いのかというと、これらの脂肪細胞からは、動脈硬化の原因となる種々の因子が分泌されているからです。脂肪細胞は内分泌器官として体の代謝を調整するにあたって大事なものを産生していますが、肥大化して内臓脂肪がたまってくると大事なものは出にくく、動脈硬化の原因となるものを産生するようになります。これらの中には、炎症を引き起こし、動脈硬化発症のリスクを高めるものも多数含まれています。ですから、一番重要なのは暴飲暴食をせず、規則正しい食生活を送ることで内臓脂肪や異所性脂肪をためないということです。内臓脂肪や異所性脂肪が貯まると、脂肪組織内で炎症性変化が引き起こされ、動脈硬化発症のリスクを高める因子が脂肪細胞で作られやすくなるのが最近分かってきましたので、この炎症性変化を起ささないようにすると

いうことが次に重要になります。では炎症が悪いのかといえば、必ずしもそうではありません。細菌に感染したり、怪我したときは、赤く腫れたり、熱をもったりしますが、これは「急性炎症」といつて組織の修復機構や細菌感染に対する防御機構として非常に大事なものです。ただし、この炎症が長く続くとか色々な病気につながることも知られています。急性炎症とは別に、栄養の取り過ぎや喫煙などの体にとって不利益な刺激に対しても我々の体は防御機構を働かせています。暴飲暴食、運動不足など生活習慣の乱れにより不利益な刺激が持続すると、それに伴って本来体にとって良いはずの防御機構も持続し、結果として非常に微弱ですが持続的な炎症としてあらわれ、これが動脈硬化をはじめとした様々な生活習慣病の原因として最近注目されています。この現象は「慢性炎症」といい、熱も出



慶応大学伊藤教授が提唱するメタボリックドミノの概念図

なければ赤くもならず腫れもしませんが、日々体のさまざまな組織で起こっています。この慢性炎症が若い頃から長い時間をかけて蓄積されていくと40代、50代になって気付いた時には動脈硬化をはじめとした生活習慣病で体がぼろぼろになっていた、ということが起こります。

## 「メタボを引き起こす因子を同定」「メタボリックドミノ」と「メタボリックオセロ」

わかりやすい例えとして、慶應義塾大学医学部内科学の伊藤裕教授が提唱している「メタボリックドミノ」という考え方があります。これは生活習慣の乱れというドミノから始まって、肥満、糖尿病や高血圧、高脂血症の予備群、動脈硬化とドミノが倒れていき、最終的に心筋梗塞や脳卒中、糖尿病性網膜症など悲劇的な病態になるという概念です。何十年という時間軸の中で進んでいくのですが、これが早く進んでしまうと天寿を全うする前に悲劇的な結果になります。これをうまくコントロールして時間軸をゆつくり進めることにより予備群くらいの段階で天寿を全うできれば、健康長寿が実現できるのではないかと。その鍵が先程お話しした「慢性炎症」ではないかと考えているのです。

昨年、私の研究チームが脂肪組織の慢性炎症の原因となる因子のひとつを同定し報告しました。アンジオポチン様たんぱく質(Angptl2)というたんぱく質が肥満者の脂肪組織に多く存在することをつきとめ、Angptl2が欠損したマウスを高脂肪食で飼育したところ正常なマウスに比べて肥満の程度は同等であっても、内臓脂肪組織の炎症が軽度であることがわかりました。すなわちAngptl2の発現や作用を抑える薬ができれば内臓脂肪組織の炎症を防ぐことが可能になります。この研究成果は昨年9月、米科学誌「セル」メタボリズムに掲載されています。先の伊藤教授は、生活習慣の乱れからメタボリックシンドローム、さらに健康長寿のみならず生命をも脅かす様々な動脈硬化性疾患の発症までを、負の連鎖性を持つものとしてメタボリックドミノという表現をされましたが、私は、初期段階の一回倒れたドミノを元にもどすことができれば、「ドミノ」を改善したら黒(メタボの症状)が白(健康)にひっくり返る」というようなオセロ的発想で治療ができるのではないかと。ということで研究に取り組んでいます。

## 「体脂肪1kg落とすには何回歩けばいい?」

メタボリックシンドロームが動脈硬化を促進して心疾患や脳卒中の要因になっているというお話しましたが、次に日常で気をつけるべき点についてお話しします。日本肥満学会が2006年に発表した「神戸宣言」では食生活の改善と運動量の増加を図りましょうということと、体脂肪3kg減、ウエスト周囲径3cm減を目標とする「3・3運動」を提唱しています。腹囲を1cm

減らすということは体脂肪1kg減らすことと同じで、7200kcalの消費が必要になります。フルマラソンを2時間半で走った場合の消費量が2400kcalですので、女子のトップタイムでフルマラソンを3回走ってはじめて体脂肪1kg、腹囲1cm減らせる訳です。3cmということはこれを3回しなければなりません。1kg、1cmを1カ月かけて減らす場合、30日で割ると1日あたり240kcalになります。運動の場合、早歩きで1時間、ジョギングだと30分となりますが、そういう時間も取れない人は沢山います。食事の場合、パンにすると6枚切りのパン1枚半ということとなりますが、これもまたしんどいですよ。そこで、現在推奨されているのが運動3、

食事7の比率で組み合わせる方法です。例えば日常通勤や買い物でバスを使う方であれば、バス停を一つ手前で降りて20分早歩きして、食事はパン1枚分か缶ビール(350ml)1本分を減らすなど、これを1カ月続けると1kg・1cm減らすことができます。これに関連し、摂取カロリーを減らすことが長生きにつながる、ということも色々な研究でわかっています。ラットやマウス、シヨウジョウバエ、線虫などさまざまな生物で食事量を70%にしたところ、通常よりも長生きすることが科学的に証明されています。適度なカロリー制限は、先程お話しした「慢性炎症」状態も軽減すると考えられ、長寿にとって非常に重要だということがわかります。

### 健康長寿の秘訣は「脂肪を若く健康な状態に保つこと」

では健康長寿の方はどうかという、例えば、90歳以上の人のうち約80%が何らかの動脈硬化病変を有しているのに対し、100歳以上の人は約60%しかありません。また、糖尿病の有病率は70歳代が20〜30%であるのに対し、100歳以上だとたったの6%しかありません。やはり100歳以上生きている人は生活習慣病を上手に回避してきた、もしくはメタボリックドミノの時間の進みが遅い可能性があります。我々は、本年4月に、東京大学の門脇孝教授の研究グループの一員として、アディポネクチンという脂肪組織から出る唯一の善玉因子が骨格筋に作用すると、運動した場合の効果と同様の効果をもたらすことを、世界で最も権威のある科学雑誌「ネイチャー」に報告しましたが、このアディポネクチンの

量を20歳女性と100歳以上の女性で比較したところ、100歳以上の人が20歳の2倍もあることがわかりました。また昨年、千葉大学の小室一成教授(現大阪大学教授)の研究グループの一員として、脂肪細胞の老化現象そのものが糖尿病を引き起こすことを世界で最も権威のある医学雑誌「ネイチャー・メディスン」に報告しました。また、我々の最近の研究で、先程のお話ししましたAngptl3は、100歳以上だと低値を示しており、その値が低いほど長生きするといった興味深い結果も集まってきました。100歳以上の方を人生の勝利者という用語があるかもしれませんが、脂肪を若々しく健康な状態に保つことが健康長寿実現への鍵であるということを示していると考えています。



禁煙

腹八分