

1. 肥満症治療のアプローチ

吉松 博信*

肥満症治療の目的は過剰な脂肪蓄積を是正し、代謝動態を正常化することによって、糖尿病などの合併症を予防改善することにある。そのため、脂肪蓄積の原因であるエネルギー収支のアンバランスを修復することが必要になる。具体的には、食事と運動が主たる治療手段になる。しかし、その治療遂行にあたっては、いくつかの阻害要因が存在する。

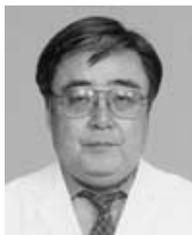
一つは肥満症患者の食行動特性である。これには食行動調節におけるヒトの脳の情報処理機構が関与している。食行動は基本的に視床下部の食行動調節神経ネットワークによって制御されている。同部へ入力する代謝産物やホルモンなどの液性情報、肝臓や消化管からもたらされる求心性神経情報が、その神経ネットワークを駆動する。生体の恒常性維持という側面から考えると、これら末梢由来の情報によって食行動が調節されている限り、エネルギー摂取過剰による肥満発症は少ないと思われる。問題は視床下部へ入力してくる他の情報である。視床下部には大脳皮質連合野や海馬といった高次脳機能に関する脳部位からの情報入力がある。食行動の動機づけや記憶といった情報である。ヒト特に肥満症患者では、この高次脳機能由来の情報による食行動調節が、末梢由来情報による調節を凌駕していると考えられる。肥満症の発症や治療に行動療法的アプローチが求められるのには、このような生物学的背景がある。

他の一つは、摂取エネルギー制限などに対する生体の応答性の問題である。食事誘導性熱産生によるエネルギー消費、あるいはそれを調節する β ₃受容体の遺伝子多型などがその主要因となる。生体の応答性についてはレプチン抵抗性、消化管から分泌されるグレリンの脂肪蓄積作用、アディポネクチンの抗肥満作用なども考慮する必要がある。

このような背景のもとに今回は、肥満症治療における行動療法の重要性について解説するとともに、最近明らかにされてきたエネルギー代謝調節物質や調節機構の肥満症治療における位置づけを考察し、新たな肥満症治療戦略の可能性について議論したい。

Therapeutic approaches to obesity

HIRONOBU YOSHIMATSU Department of Internal Medicine 1, Faculty of Medicine, Oita University



*よしまつ・ひろのぶ：大分大学医学部第一内科教授。昭和58年九州大学大学院医学研究科修了。昭和61年九州大学医学部附属病院第一内科助手。昭和62年米国南カリフォルニア大学医学部留学。平成11年大分医科大学医学部第一内科助教授。平成14年現職。主研究領域／内科学。内分泌代謝学。神経生理学。

Key words

肥満症
視床下部
食行動
神経ヒスタミン

はじめに

肥満症治療において、食事療法と運動療法は必須の治療手段である。しかし、その治療遂行は容易ではなく、それらを補強する新たな治療戦略が必要である。食行動は、基本的に視床下部の食行動調節神経ネットワークによって制御されている。同部へ入力する代謝産物やホルモンなどの液性情報、肝臓や消化管からもたらされる求心性神経情報が、その神経ネットワークを駆動する。そこで、この視床下部機能にアプローチすることが治療戦略の一つとなる。一方、視床下部には大脳皮質連合野や海馬といった、高次脳機能に関する脳部位からの情報入力がある。食行動の動機づけや記憶といった情報でヒト、特に肥満症患者ではこの高次脳機能由来の情報が食行動調節系を支配するようになる。したがって、ここには行動療法など高次脳機能からのアプローチが求められる。さらに、脂肪沈着やエネルギー消費を既定する因子など、末梢エネルギー代謝に対するアプローチも必要である。

今回、肥満症治療における視床下部機能、高次脳機能、末梢エネルギー代謝からのアプローチについて解説し、新たな肥満症治療戦略の可能性について議論したい。

1. 視床下部機能からのアプローチ

脂肪組織から分泌されるレプチンは視床下部に運ばれ、レプチン受容体を介して食行動を調節する神経ネットワークを駆動し、抗肥満作用や抗糖尿病作用を発揮する^{1,2)}。したがってレプチンは、視床下部レベルで作用する肥満症治療薬の最有力候補である。しかし、動物およびヒトの肥満症にはレプチン抵抗性があり、レプチンはその威力を発揮することができない。そこで、レプチンそのものでは

なく、その下流に存在する摂食調節物質や受容体が肥満症治療のターゲットとして注目されるようになった。

1) 神経ヒスタミンの抗肥満作用

視床下部に存在する神経ヒスタミンは摂食抑制作用、交感神経系を介する白色脂肪組織脂肪分解作用、褐色脂肪組織 (BAT) の uncoupling protein 1 (UCP1) 発現亢進を介するエネルギー消費作用を有している^{1,3)}。神経ヒスタミンは、レプチンによってその合成と放出が促進される (図 1A)¹⁾。レプチンによる摂食抑制作用は、ヒスタミン合成酵素阻害薬である α -fluoromethylhistidine (FMH) の前処置によりヒスタミンを枯渇させたラット (図 1B)¹⁾、あるいはヒスタミン H₁ 受容体欠損 (H1KO) マウスでは減弱される (図 1C)⁴⁾。レプチンの投与による脂肪蓄積量の減少や、BAT UCP1 発現量増加も H1KO マウスでは減弱している⁴⁾。以上より、神経ヒスタミンは視床下部におけるレプチンの主要ターゲットの一つとして、その抗肥満作用に関与していると結論される。

レプチン受容体異常を有する *db/db* マウスにおいて、ヒスタミンの脳室内連続投与は摂食量、体重、蓄積脂肪量を有意に減少させる (図 2A, B)³⁾。特に内臓脂肪の蓄積を特異的に抑制し、皮下脂肪には影響を与えない (図 2B)³⁾。また、BAT UCP1 の発現増加も認められる (図 2C)³⁾。すなわちヒスタミンは、レプチン抵抗性を示す肥満動物モデルにおいても、摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用の両機能によって抗肥満作用を発揮している。結果的に、*db/db* マウスの糖尿病やインスリン抵抗性の改善も認められる (図 2D)³⁾。これらの効果は、食餌誘導性肥満マウスなど他の肥満動物モデルを用いても同様である^{3,5)}。以上のように、神経ヒスタミンは抗肥満物質として有効であることが示唆される。しかし、末梢投与したヒスタミンは脳血液関

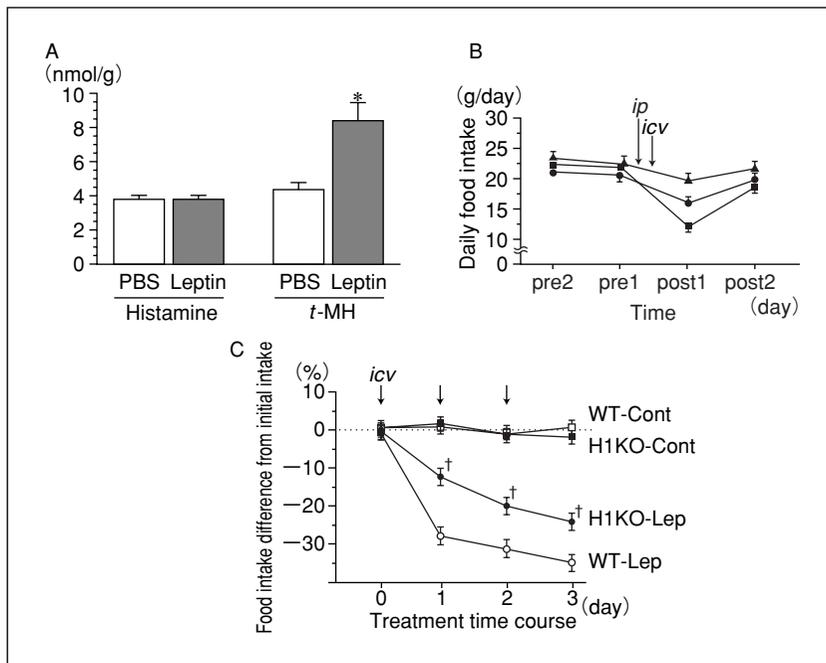


図1 レプチンの脳内ターゲットとしての視床下部ヒスタミン^{1,4)}

A. レプチンの脳室内投与 (*icv*) により神経ヒスタミンの代謝回転が亢進する。B. レプチン (*icv*) の摂食抑制作用 (■) は FMH 前処置 (*ip*) による神経ヒスタミンの枯渇化によって減弱する (●)。対照 (▲)。C. レプチン (*icv*) の摂食抑制作用 (○) はヒスタミン H1 受容体欠損マウス (●) では減弱する。対照 (□, ■)。

門を通過できず、視床下部性の抗肥満作用を發揮できない。したがって、肥満症治療にこの調節系を応用するためには、ヒスタミンそのものを用いるのではなく、視床下部に存在する内因性ヒスタミンを活性化させる必要がある。これらの観点から、咀嚼とヒスタジンの負荷は内因性ヒスタミンの活性化に最も有用な方法と考えられる。

2) 咀嚼機能と神経ヒスタミン

視床下部神経ヒスタミンは一回の食事の摂食中に上昇をはじめ、食事終了時に高値を示す⁶⁾。すなわち、神経ヒスタミンは満腹物質として機能している。この食事に伴う神経ヒスタミンの増加は、通常飼料の経口摂取時だけに認められ、通常飼料と同カロリーの液体飼料の胃チューブによる投与、同量の水分の投与では変化がない⁶⁾。以上の実験結果か

ら、神経ヒスタミンの活性化には食物が消化吸収されることではなく、経口摂取されることが必要であることがわかる。すなわち経口摂取の過程で、咀嚼などによって生じる口腔内固有感覚が、神経ヒスタミンの駆動信号として機能していると考えられる。歯根膜や筋紡錘から発する口腔内固有感覚情報は、三叉神経および三叉神経中脳核を介して、神経ヒスタミンの細胞体が存在する視床下部の結節乳頭核に運ばれる。その結果、放出された神経ヒスタミンは、満腹情報として食事を終了させる機能を果たすことになる。

われわれは咀嚼による満腹感促進作用を利用して、「咀嚼法」として肥満症治療に用いている⁷⁾。咀嚼法は、肥満症患者に特徴的な早喰いの是正、食物本来の歯ごたえや味覚の自覚、満腹感覚の修復に有効である。早喰いの

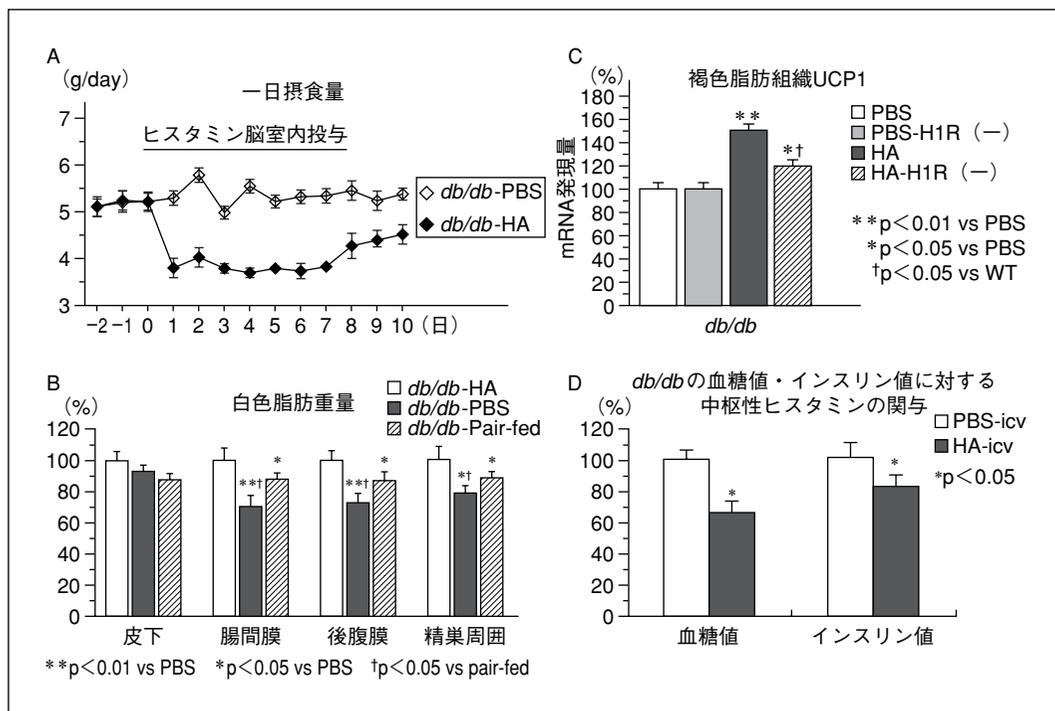


図2 ヒスタミンの抗肥満作用³⁾

A. ヒスタミン脳室内投与により *db/db* マウスの摂食量が低下する。B. ヒスタミン脳室内投与は内臓脂肪量を特異的に減少させる。C. ヒスタミン脳室内投与により褐色脂肪組織 UCP1 発現が増加する。D. ヒスタミン脳室内投与により *db/db* マウスの高血糖、高インスリン血症が改善される。

ため機能していなかった消化管の機械的刺激や吸収後の代謝産物等による満腹情報も、咀嚼による満腹感形成と食事時間の延長により、本来の機能を発揮できるようになる。満腹感が促進されることで、超低エネルギー食治療中の飢餓感の克服にも有用である。また、長期の減量や減量体重の維持にも役立つことも確かめられている。

3) ヒスチジンの抗肥満作用

必須アミノ酸の一つであるヒスチジンは、ヒスタミンの前駆物質である。脳に運ばれたヒスチジンはヒスタミン神経に取り込まれ、histidine decarboxylase という酵素によってヒスタミンへと合成される。事実、ヒスチジンの末梢投与は視床下部ヒスタミン含有量を

増加させ、摂食抑制、白色脂肪組織脂肪分解反応、体重減少作用を誘起する^{8,9)}。今回、高脂肪食負荷による肥満マウスを用い、ヒスチジン経口摂取の効果を調べた。5%のヒスチジン含有食を高脂肪食に添加すると、高脂肪食による肥満発症が大きく抑えられる。摂食量、体重ともに有意な減少が認められる。FMHの脳室内投与によってヒスチジンからヒスタミンへの合成を阻害したマウスやH1KOマウスで同様の実験を行うと、ヒスチジンの抗肥満作用は消失する。これらのことは、ヒスチジンの抗肥満作用がヒスチジン自体ではなく、ヒスチジンが脳内でヒスタミンに変換され、しかも放出されたヒスタミンがH₁受容体に作用することで発揮されることを示すもの

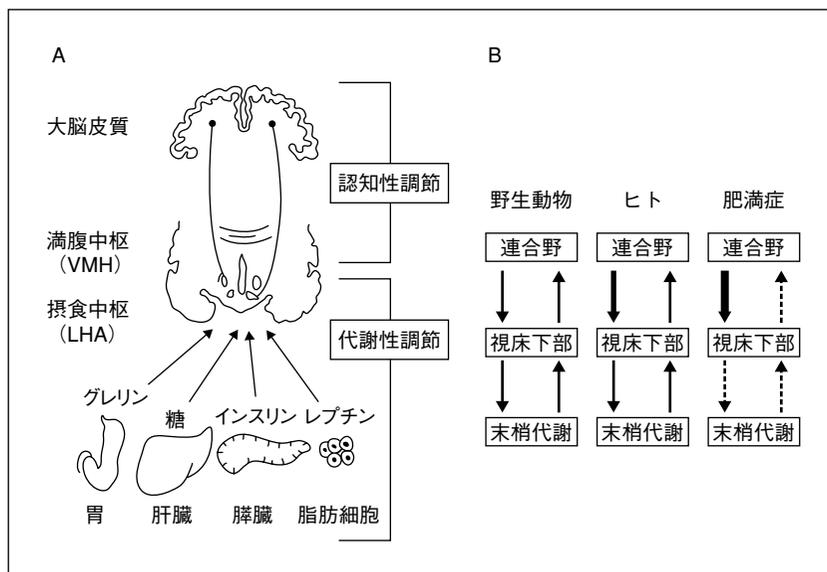


図3 食行動の認知性調節と代謝性調節

である。ヒスチジンは必須アミノ酸として通常の食事にも含まれ、特にイワシなどの海産物に多いアミノ酸成分である。今後、食事療法や薬物療法への応用が期待される。

2. 高次脳機能からのアプローチ

1) 食行動の認知性調節と代謝性調節

食行動の調節系には、レプチンなど末梢の液性情報によって視床下部が駆動される代謝性調節と、食物の認知や記憶といった高次脳機能が関与する認知性調節がある(図3A)⁷⁾。肥満症患者の問題食行動は、これら二つの調節系のアンバランスに起因している。動物では大脳皮質—視床下部—末梢代謝の系で、遠心性および求心性の情報伝達がバランスよく行われている。動物に比べ、ヒトでは連合野の役割が飛躍的に増してくる。高次中枢が関与する嗜好、経験、欲求、報酬、価値観、記憶といった認知性調節の機構が優位になってくるからである。調節系は上から下へ向かう、一方向性の支配に偏位してくる。肥満症では

この傾向がさらに強くなり、情報の出力源が液性情報や内臓感覚情報など、自分自身の生体内感覚ではなくなってくる。「おいしそうな食べ物」といったような、外在性の感覚情報が調節駆動系の主力を占めるようになる(図3B)⁷⁾。われわれは、この調節系のアンバランスによって生じた肥満症患者の特異的な食行動を、食行動の「ずれ」と「くせ」と呼んでいる⁷⁾。ずれとは、「水を飲んでも肥る」という認識のずれ、「お腹いっぱいでも、好きなものなら別のところに入る」という満腹感覚のずれ、たくさん食べているにもかかわらず、自分の食べ量は「それほどでもない」と答える摂食量に対するずれである。肥満症患者が持っているこの「ずれ」は、食事内容だけに限ったことではない。日常生活、あるいは思考様式にまで広がっている。「くせ」とは「目の前に食べ物があれば、つい手が出てしまう」、「いらいらするとつい食べてしまう」といった食行動の悪いくせである。いずれも患者が意識していないところが問題で、そのため日常生活と密着して繰り返され、病態を悪

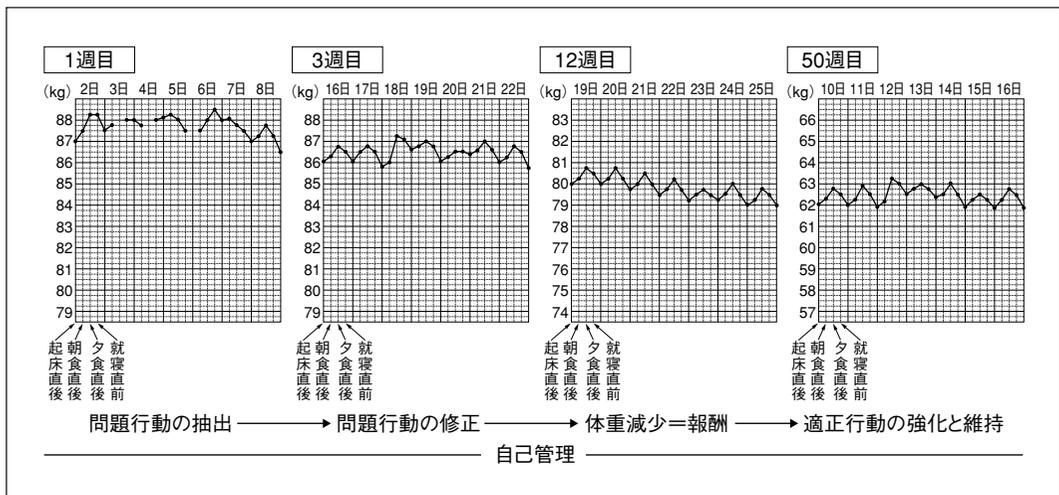


図4 グラフ化体重日記による行動修正療法

化させる要因になる。

2) 肥満症の行動療法

疾患の予後を説明し、栄養学的な教育を施すこと、すなわち患者の知識量を増加させることで、上述した食行動の問題点を克服することは難しい。知識そのものが「ずれ」と「くせ」に取り込まれ、患者の行動変容には結びつかないからである。そこで、患者みずから自分の食行動の問題点を把握し、それを修正していくという行動療法的アプローチが必要になってくる。グラフ化体重日記は、この食行動の「ずれ」と「くせ」の修正に最も有用な方法である⁷⁾。グラフ化体重日記とは、体重測定を起床直後、朝食直後、夕食直後、それに就寝直前の1日4回行い、その体重変動をグラフ化したものである。患者の食行動やライフスタイルの問題点が体重のグラフ波形として示され、治療経過における変化も確認できる。食行動やライフスタイルの問題点の抽出、問題行動の修正、結果として得られる体重減少という報酬、報酬による修正行動の強化、この繰り返しが動機水準の向上とその長期的維持を可能にする(図4)。また、それらが患者の自己管理によって行われるとこ

ろに、行動療法としての意義が存在する。

3. エネルギー代謝からのアプローチ

入院下で同様の減量治療を施行されたにもかかわらず、15 kgの減量を認める患者もいれば5~6 kgの減量にとどまる患者もいる。このような体重の増減の個人差は、臨床上よく経験される。しかもそれは、摂取エネルギーや運動による消費エネルギーの違いによるものではない。現在のところ、この摂取エネルギー非依存性の体重変動要因として、食事誘導性熱産生によるエネルギー消費、あるいはそれを調節する β_3 受容体の遺伝子多型などの可能性がある。さらに、この調節系に影響を与える因子としてアディポネクチンやグレリンなどがあり、肥満症治療における重要なターゲットと考えられる。

1) アディポネクチンの抗肥満作用¹⁰⁾

アディポネクチンを末梢投与すると、食行動が変化しないにもかかわらず、体重の減少作用が認められる(図5A)。これに対し、その中枢投与は食行動や体重に影響しない(図5B)。体重減少は主に脂肪組織の蓄積脂肪量

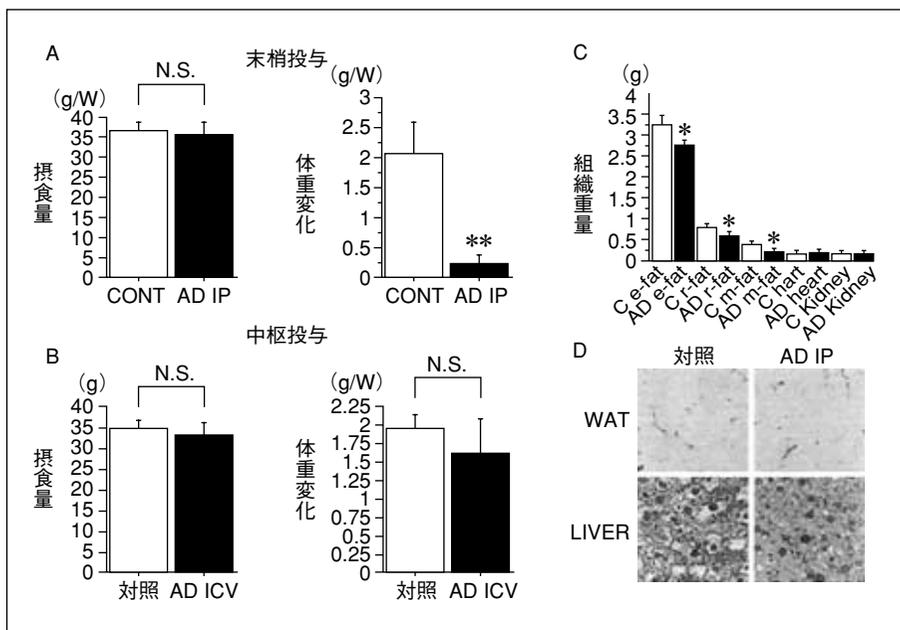


図5 アディポネクチンの抗肥満作用

A. アディポネクチンの末梢投与は摂食量に影響せず、体重を減少させる。B. アディポネクチンの中枢投与は摂食量や体重に影響しない。C. アディポネクチンの末梢投与により脂肪組織重量が低下する。D. アディポネクチンの末梢投与により白色脂肪組織や肝臓の蓄積脂肪が減少する。

の減少によるもので(図5C)、特に白色脂肪組織や肝臓の脂肪が減少する(図5D)。また、BAT UCP1の発現亢進を伴っており、アディポネクチンの抗肥満作用が中枢レベルではなく、末梢作用によって発揮されること、さらにエネルギー摂取への影響ではなく、エネルギー消費亢進によるものであることが示唆される。

2) グレリンの脂肪蓄積作用

グレリンは強力な摂食促進物質であるため、グレリンの投与によって体重が増加する。したがって、グレリンの末梢作用を解析するために、摂食量に影響しない少量のグレリンを投与し、体重変動や蓄積脂肪量への効果を調べた。グレリンの少量投与は、摂食量に影響しないにもかかわらず体重を増加させる。体重増加は白色脂肪組織の重量増加によ

るもので、BAT UCP1の発現低下も認められる。すなわち、グレリンにはアディポネクチンとは逆に、エネルギー消費抑制による脂肪蓄積作用があると考えられる。グレリンは毎回の食事摂取に対応して胃から分泌されるため、末梢における脂肪沈着を規定する要因として肥満治療の面からも重要視する必要がある。

3) リズムの重要性

上述したように、末梢エネルギー代謝には摂取エネルギーとは独立して脂肪沈着を規定する因子が存在する。その治療手段として β_3 アゴニストなどの薬物療法、外科手術による分泌グレリンの低下などが議論されている。われわれは、この末梢エネルギー消費に対する治療的アプローチとして、食行動やライフスタイルのリズムに注目している。肥満動物

には食行動の概日リズムの破綻が認められるが、そのリズムの修正は摂取エネルギーには影響せずに減量効果を発揮する。ヒトの食事誘導性エネルギー消費は朝から夜へと低下してくる。それにもかかわらず、ヒトでは朝食の欠食や夜遅い時間の夕食、夜間の間食などが増え、夜型のライフスタイルが定着しつつある。すなわち、このリズムの破綻がエネルギー消費系とのアンバランスを生み、肥満を助長すると考えられる。事実、グラフ化体重日記による解析では波形すなわち食行動リズムの規則化と体重減少には有意の相関がある。

おわりに

食行動の問題は、実際の食事摂取の場面だけで解決できるものではない。ヒトの食行動の流れを考えると、食物の存在、環境要因など認知性調節が関与する食事前の時期、実際の食事時期、代謝産物や内臓感覚を情報源として、代謝性調節によって満腹感が形成される食事終了時期がある。肥満症患者では、各時期に調節系の異常が浮かび上がってくる。「スーパーマーケットでおいしそうなものを見たら、つい買いすぎた」という肥満症患者の訴えは、治療すべき問題点が実際の食行動以前に存在することを教えてくれる。すなわち高次脳機能からのアプローチが必要である。食行動を開始すれば摂取カロリー量、栄養バランスなど食事内容自体が問題となるし、早喰いなどの食べ方の問題も出てくる。ここには視床下部機能からのアプローチが対応している。そして食後には、摂取エネルギーはどのように消費されるか、余剰エネルギーはどのように脂肪沈着へ向かうかという問題が生じ、ここでは末梢エネルギー代謝からのアプローチが必要である。

このように、今後の肥満症治療にあたっては、食事や運動によるエネルギーバランスだ

けを問題にするのではなく、食行動調節系の空間的アンバランスの是正、さらにその時間的役割分担にも注目したアプローチが必要であると考えられる。

〔文献〕

- 1) Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, *et al* : Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior. *Diabetes* 1999 ; 48 : 2286—2291.
- 2) Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, *et al* : Chronic central leptin infusion restores hyperglycemia independently of food intake and insulin level in streptozotocin-induced diabetic rats. *FASEB J* 2002 ; 16 : 509—518.
- 3) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, *et al* : Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin-resistant obese mice. *Diabetes* 2001 ; 50 : 376—384.
- 4) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, *et al* : Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 2001 ; 50 : 385—391.
- 5) Masaki T, Chiba S, Yoshimichi G, *et al* : Neuronal histamine regulates food intake, adiposity, and uncoupling protein expression in agouti yellow (*A^y/a*) obese mice. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 2741—2748.
- 6) Fujise T, Yoshimatsu H, Kurokawa M, *et al* : Hypothalamic histamine modulates mastication and satiation in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 ; 217 : 228—234.
- 7) 吉松博信, 坂田利家 : 肥満症の行動療法. 日本内科学会雑誌 2001 ; 90 : 154—165.
- 8) Yoshimatsu H, Chiba S, Tajima D, *et al* : Histidine Suppresses Food Intake through Its Conversion into Neuronal Histamine. *Exp Biol Med* 2002 ; 227 : 63—68.
- 9) Yoshimatsu H, Tsuda K, Nijima A, *et al* : Histidine induces lipolysis through sympathetic nerve in white adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 2002 ; 32 : 236—241.
- 10) Masaki T, Chiba S, Yasuda T, *et al* : Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (*A^y/a*) obese mice. *Diabetes* 2003 ; 52 (9) : 2266—2273.

質 疑 応 答

座長(門脇) どうもありがとうございます。非常に新しい、しかもみなさんが非常に納得できる考え方を説得力ある語りでいただきました。

齊藤昌之(北海道大) 咀嚼のことで質問させていただきます。私どもは以前全く同じ液体飼料をラットに、ガストリックチューブで直接胃内に投与した場合と、口から通常に投与した場合で、2週間飼育すると、口をバイパスしたほうが褐色脂肪での交感神経の活動が落ち、褐色脂肪のさまざまな代謝機能が落ち、最終的には体脂肪が10%増えるというデータを出しています。その場合は咀嚼というファクターは入ってきませんが、味覚の役割が非常に大きいのではないかと、つまりおいしいから食べるということと同時に、おいしいものは褐色脂肪を活性化してエネルギー消費も増やすのではないかと提案しました。その中にさらに咀嚼が加わると、たとえば味のよいガムをいつも噛んでいるとやせに通じるのかという話に進むのではないかと思います。それについてのお考えは何かありますか。

吉松 結論からいいますと、先生がおっしゃるように咀嚼によってヒスタミンが上昇し、摂食抑制作用やエネルギー消費亢進作用を介して抗肥満作用を示すことを考えております。ただあのデータは最終的に味覚のことをネグレクトしていません。しかし神経のパスウェイから考えると、咀嚼の可能性が高いと考えられます。先生がおっしゃるように、咀嚼の効果を一番見やすいのはガムを噛んだときの覚醒レベルです。神経ヒスタミンには覚醒調節作用があり、ガムを噛むことで眠気を覚ますのは、私はヒスタミンの効果だと思っています。100 m 走の選手が出走前にガムを噛んだりして集中力を高めています。

あれもヒスタミンの効果だと思っています。拒食症の患者さんで食べない方が試験の成績が非常に上がったりします。また、集中力が上がって不眠になったりもします。これらも、神経ヒスタミンがエネルギー欠乏状態で上昇することから考えると、ヒスタミンによる作用だと思われます。また、オレキシンにもそのような効果があると思います。

座長 大リーグのピッチャーなどもガムを噛んでいることが多いのですが、意味があることかもしれませんね。

井村裕夫(日本医学会幹事) 摂食の問題を研究するときには、先生も指摘されたことですが、動物と人間で大きく違います。もちろん動物実験で再現できる部分も相当あると思いますが、人間の場合には脳が関与していて非常に難しいところもあると思います。誰かが言っていましたが、「食う」と「食べる」は違う。「食う」は命を維持するために摂食するもので、動物はすべてそうである。人間もかつてはそうであった。ところが「食べる」は人間の一つの文化になっていて、その点では大きく違うというものでした。

みんなで食事をして、楽しくてずいぶん飲んでしまったというのは人間だけで、ほかの動物ではそういった行動はみられない。そういう意味で人間の摂食の研究では、大脳皮質をどう攻めていくのかは非常に大きな問題ではないかと思っています。

先生のところは行動科学的なことをされており、肥満者の食行動が一部出ましたが、嗜好の変化についてもかなりあるのでしょうか。たとえば甘いものが好きだ、油っこいものが好きだということが肥満者にはあるのでしょうか。

吉松 先生のおっしゃるとおりで、私の三つのテーマ中でサイエンスが比較的薄いのは大脳皮質など高次脳機能のことです。ヒトを使って脳のことを研究するのは非常に難しい

ことです。脳科学の領域がほかのモレキュラーの領域から遅れているのも、そういうことが原因だろうと思っています。

肥満のことに關していえば先生のおっしゃるとおりで、肥満症患者に非常に特徴的なことがあります。しかし重要なことは、従来の医者なり、看護師なり、栄養士が、太っている人は食べすぎだ、運動不足だと決めつけていたのは必ずしも正しくないということです。運動をしっかりと行っても太る人は太るところがあります。先生がおっしゃった、甘いものが好きだというのはかなり多いパターンですが、患者全員がそうだと決めつけては治療には入れません。患者さんそれぞれ固有のずれ、特性を見つけることが私どもの方法論で、そこでディスカッションしながらやせさせるようにしています。

井村 一概には言えなくて、非常に多様性がある。

吉松 一概に言わないようにしています。食べすぎだ、甘いものが好きだというのは、こちらはなるべく言わない。患者さんがそれに気づくかどうかです。

井村 たしかに人間で調べるのは難しいのですが、最近ファンクショナル MRI など、画像的には大脳にアプローチできるようになってきています。こういった摂食行動の異常と脳の画像的なアプローチはかなり研究が進んでいますか。

吉松 私が九州大学にいたころにそのようなアプローチの話もありましたが、この10年、ほとんど進んでいないと言ったほうがよろしいと思います。たとえば食べるときに脳のいろいろな画像を撮ると、運動機能の場所が光ります。しかし視床下部ではほとんど活動性の変化がディテクトできません。脳神経の運動機能による活動性の変化が相対的に著明であったということです。そこが非常に難しいところです。ましてや心理学的な嗜好や

モチベーションに属する脳機能を、いまのレベルでディテクトするのは非常に難しいことだと思います。しかしだんだんそういうレベルに近づいてはきているところです。

井村 食べさせると運動機能のほうに出してしまいますが、空腹にしておいて、食物を見せることによって大脳のどの部分が興奮するのかというあたりはおもしろいのではないかと思います。

吉松 心を脳で解明するのは、脳を研究されている伊藤正男先生（理化学研究所）やみなさんの夢ですから研究が進んでいますが、かなりよいところへ行っているけれども、やはり心は難しいですね。

座長 たとえば味覚や嗅覚はG蛋白共役型受容体がたくさんの種類があって成り立っているという考え方が出てきて、そのようなところから中枢への投射が相当わかりつつあるとは思いますが。

吉松 食行動に関して脳内の調節物質や受容体のメカニズムは、昨日中尾先生がおっしゃったとおりかなりわかっています。僕らが大学院時代に摂食中枢、満腹中枢と簡単に言っていた時代から比べると驚くほどの進歩だと思います。ただ問題はいま井村先生がおっしゃったことで、ヒトの場合は視床下部の制御ではないところが肥満症を生む。このアプローチはなかなか難しいことです。

座長 井村先生のご質問とも関係しますが、私どもも坂田利家先生（中村学園大）、吉松先生にご指導いただいて、食行動質問票と1日4回体重測定法を肥満の患者全員に実施して非常によいと思っています。しかし一つわからないのは、食行動質問票の中で「水を飲んでも太る体質」という項目に、多くの肥満者がイエスとつけますが、それは明らかにずれであり、くせです。こちらから見ると合理的でないようなずれやくせに対して、どのようなアプローチをして是正をしたらよいの

か。そこが実践的に難しいことがあります。

吉松 長年患者さんを診ていますと、患者さんの考え方を無理に是正するというよりは、なるべく放っておくことが重要ではないかと考えるようになりました。患者さんがやせるわりには、私だけが太っている感じがですが、私の患者では50 kgとか40 kg、すごく落ちる人がいます。あなたはなぜそんなに落ちましたかと聞きますと、「先生が何も教えてくれないから」とおっしゃる。これは耳が痛いのですが、医者としてははっと気づかされました。

座長 ガミガミ言ってやせることはまずないですね。

吉松 そういうことです。まさしく患者さんによる自己管理がうまくいっているということです。私がワーワー言っているようなケースでは患者さんはやせていない。やせた人は、私がよかったよかったと言って、いつもニコニコしているという感じです。要するに患者さんが自分自身でどう行動を変化させるか、そのための動機づけをどう高めていくかが重要です。

座長 質問に自分が答えている間に、そういうことを患者さんが考えるみたいですね。

吉松 私どもから指図をすればするほどやせない。何も言わなければやせる。どうもそういう感じかなと、このごろは思っています。

中尾一和 (京都大) *db/db* マウスを使って実験しておられて、ヒスタミンの有効性があるということは、少なくともレセプターまでの異常に伴うレプチン抵抗性はヒスタミンで改善される。すなわち脳血管関門の透過性、あるいはレセプターレベルの段階の機能絡みのところで抵抗性が起こっているとすれば、ヒスタミンはレプチン抵抗性の状態でも効きうると、先生の動物実験のデータからは言えますか。

吉松 非常におもしろいお話ですが、ヒス

タミンはブラッドブレインバリアの物質の透過性、ヒスタジンの透過性などを制御しているという話がありまして、それはそれでおもしろい話です。現時点での実験結果から考えますと、ヒスタミンによる *db/db* マウスの抗肥満作用はレプチン抵抗性を改善していることによるものではないと理解しています。神経ヒスタミンはレプチンの下流ですから、レプチンが効こうが効くまいがヒスタミンは独立して食べることを抑制し、脂肪分解を促進させます。したがって、レプチン抵抗性とは独立した現象だと考えています。

中尾 レプチン抵抗性がある状態でも起こりうるということですね。

吉松 そうです。*db/db* でも、食餌誘導性の肥満マウスモデルでヒスタミンを投与しても、同じようなことが起こります。

中尾 咀嚼法は、実際に患者さんに行う場合、顎関節症や歯の健康に悪影響をおよぼさないかという点での先生のご経験はいかがですか。

吉松 いまのところ顎関節症の経験はあまりありません。

中尾 先生が咀嚼法を普及されたあと、増えたということはないですか。

吉松 それはないと思います。私どもが小さいときから、親によく噛めと言われていたのは本当だなと実感しています。

中尾 満腹感ですが、メラノコルチン4受容体欠損の患者さん、リポジストロフィーの患者さんを診ていますと、患者さんの空腹感の訴えは非常に強いのですが、すべてが夜間の空腹感です。この患者さんの病態に夜間の空腹感が大きく絡んでいるだろうということはわかります。先生がお見せになった朝食前、夕食前の肥満者の満腹感ですが、食後の満腹感は健常者と肥満者で差があるのですか、ないのですか。

吉松 あのような調査法では調べておりま

せん。

中尾 できないということですか。

吉松 可能とは思いますが、満腹感覚もずれていると思います。この調査法は定量的なものではなく、スケールにボンと線を入れるものです。食後の問題についてはいろいろとばらつきがあり、評価しにくいように思います。

中尾 最後に、ヒスタミンはSSRI（セロトニン再取り込み阻害薬）やSNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）という薬剤は可能なのでしょうか。つまり再取り込みのメカニズムがどれだけ貢献しているか、それはいまある薬の中からどれだけ応用ができるかということですか。

吉松 ヒスタミンを放出させる神経終末のプレシナプティックレベルというか、神経の作用部位の反対側のレセプターをオートレセプターといいます。ヒスタミン系にはH₂受容体があります。H₂受容体に作動する薬はすでにいくつかありますので、ヒスタミンを出す、または止めるということは薬理的な方法論としては可能です。うつ病なども覚醒レベルに関係していますから、ヒスタミン系を用いてそのようなアプローチをしている研究者もいます。従来の抗うつ薬のSSRIと似たようなレベルでの薬物の開発はできると言ってもよろしいと思います。しかし肥満に対してどうかというアプローチは、世界的にあまりありません。

永井良三（東京大） 肥満の方は、食を舌や歯で味わうのではなく、喉越しで刺激を得ているということはないのでしょうか。

吉松 ご覧の通り私も太っていますので、むしろ私がどうかということでお答えしたほうがよろしいと思いますが、結論からいいますと、そうではないですね。一口入れて、噛んでいる間に次を入れたいくなる。それが近いような気がします。少なくとも私はそういう感じですか。この感じは太った人でないとわか

らないと思います。

これは冗談ですけど、僕は先生を見て、スマートな先生には肥満治療は向いていないなと思います。患者の独特の感覚は太った人間でないとわからないところがありまして、たぶん先生が説明されても、患者さんはちんぷんかんぷんです。まあ、これは私がよく使う言い訳と思って聞いてください。

山内敏正（東京大） 中尾先生のご質問とも関連しますが、レプチン抵抗性をいかにバイパスするかというのは非常に大事だと思います。先生がお示しになった必須アミノ酸であるヒスチジンがヒスタミンに変換され抗肥満作用を示したということで、大変興味深いデータをありがとうございました。コントロールよりも体重が減ったというデータを示されましたが、一つはpair-fedにしたときに、ヒスタミンと同様にエネルギー消費の亢進などを介して抗肥満効果などがあつたか。また、ヒスチジンを5%の濃度で今回投与されたというデータをお示しいただきました。イワシや鰹節にヒスチジンが多く含まれていたということですが、実際の治療に向けて、どれぐらいの濃度までヒスチジンの含有量を下げても効果が認められるか、そのあたりに関して情報がありましたら教えていただきたいと思っています。

吉松 正常体重といいますか、普通のラットでヒスチジンがUCPにどうかということころまでは行いました。それから交感神経活動についても効果があることを確かめています。先ほど出したのは最近の肥満動物を用いたデータですので、摂食量だけではなく、ヒスチジンに関してUCPがどう動くかは、これからということですね。少なくともヒスタミンの場合は食べるだけでなく、UCP機能が大きいのは事実です。しかし今日お話ししたかったのは、末梢のエネルギー消費作用の多い少ないというのは結構体重に大きい

影響を与えるということです。食事量だけではないという気がしています。

もう1点は非常に重要なご指摘で、5%のヒスチジンは相当な量です。今日の私の話だけだと、イワシでも食べておけばやせるかなと思うのですが、人間にそのまま換算してよいかどうかわかりませんが、イワシ1匹に1gぐらいのヒスチジンが含まれているので、毎食にイワシ5匹ぐらいは食べないといけないぐらいの量になります。

魚の話が出ましたので、ついでに申し上げますが、昨日井村先生が発生学のことをおっしゃいましたが、私は水産庁の共同事業にずっと参加しており、水産関係の先生方からさまざまなお話をうかがいました。魚の脂や筋肉のアミノ酸構成は、非常に特有なパターンをしています。遠洋魚と近海魚では脂のつき方やその構成成分が全然違う。それから魚の旬といいますが、あれは脂のことで、季節性がものすごくある。魚の脂の研究をしたら、ヒトの脂のつき方がだいたいわかるのではないかというぐらい、すばらしいデータを水産関係の方はお持ちです。ただメカニズムはよくわかっていません。

その中でヒスチジンの含有量も遠洋魚と近海魚、青魚、赤魚で全く違う。同じ魚と思え

ないぐらいパターンが違います。そういう意味では青魚は圧倒的にヒスチジンが多いので、食事療法に5%というのはちょっと多いのですが、これからはどうにか応用できるのではないかと考えています。

座長 江崎先生、魚の摂取が死亡率を20%減らすということをおっしゃっていましたが、どういう魚の脂がよいのですか。いまのヒスチジンの立場からいうと青魚がよさそうですが。

江崎 治 (国立健康・栄養研) 疫学スタディは魚全部を入れているので、魚のどの成分が効果を示しているのかはわかりません。魚自体にはヒスチジンもタウリンも入っていますし、EPA、DHAなど総合的に抗肥満に動くような成分が入っています。その機序がそれぞれ違うと思います。その機序をはっきりさせていただければよく理解が進むと思っています。

座長 青魚にEPAが多く、それが抗肥満作用があるというのはいかがですか。

江崎 青魚(サンマ、イワシ)にもDHA、EPAは多く含まれていますが、脂の多い魚、特にトロにより多く含まれています。

座長 わかりました。吉松先生、大変おもしろい話をどうもありがとうございました。