

食べ過ぎだけではない肥満の理由

河野 豊

肥満とは、標準体重より多く逸脱した状態を指す。肥満の程度を表す指標としては、体重 (kg) ÷ [身長 (m)]² で計算されるボディマス指数 (body mass index ; 以下 BMI) が用いられる。世界保健機関 (WHO) の 2016 年のレポートによると、BMI が 30 kg/m² 以上の世界の肥満人口は 6 億 5000 万人で、18 歳以上の人口の約 13 %にも相当する。日本では、日本肥満学会による肥満の定義は BMI 25 kg/m² 以上とされており、20 歳以上の男性約 3 割、女性約 2 割が肥満体形であるといわれている。肥満になると体重増加のみならず、高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、心血管疾患 (狭心症、心筋梗塞、脳卒中)、脂肪肝といった生活習慣病に罹患するリスクが高まる。また、がんのような死に直面する疾病とも肥満は関連している。本邦においても、食事の欧米化などの食生活の変化による肥満者数の増加にともない、生活習慣病罹患者が増加し、その結果社会保障を圧迫する問題が生じている。

肥満治療の基本は、ずばり体重を落とす減量である。減量法としては、体内への栄養摂取を制限する食事療法と、体内にある過剰な栄養を燃焼する運動療法の 2 つがある。糖尿病治療薬のいくつかには体重減少を促す効果を有するものもあるが、肥満を治す魔法の薬は未だ存在しない。一方、どんなに体重制限や運動を頑張ってもなかなか痩せない人も一定数存在する。これらの人たちは、一塩基多型やエピゲノム変化といった遺伝的要因のほか、腸内細菌の違いが肥満の原因の 1 つであることが近年分かってきた。

腸内細菌とはその名の通り、我々の腸 (主に大腸) に住み着く細菌で、総重量 1~1.5 kg、その数 100~1000 兆個と我々の身体の細胞数 (約 60 兆個) をはるかに凌ぐ。腸内細菌は、我々が母親の胎内にいるときから腸内に生着しており、出生後に数と種類が劇的に増える。その後年齢とともに、主に食事の種類に影響を受けて、腸内細菌の種類は変化していく。腸内細菌の主な役割は、食事に含まれる食物繊維から有機酸 (乳酸、酢酸、酪酸、プロピオン酸など) を産生して腸内を酸性に保ち細菌のバランスを維持するほか、主要ビタミン (B1, B2, B6, B12, K, ニコチン酸、葉酸など) を合成することなどが挙げられる。腸内細菌の多くは嫌気性菌であり、体外 (有酸素下) での培養や詳細な解析が困難であったため、以前は善玉菌や悪玉菌と呼ばれた数少ない大腸菌のみが研究対象であった。しかし、次

世代シーケンサーの登場により、腸内細菌の解析は劇的に躍進した。その結果、我々の腸内にはおおよそ 1000 種類もの異なる腸内細菌が存在しており、人種や住んでいる場所によって腸内細菌の割合が異なっていることが判明した。

肥満患者と健常者の腸内細菌を比較すると、肥満患者では“痩せ菌”と呼ばれる *Bacteroides* 門に属する細菌が減っており、“デブ菌”と呼ばれる *Firmicutes* 門に属する細菌が増えていることが分かった¹⁾。さらに、高脂肪食を摂取させた肥満マウスに *Bacteroides* 門に属する 2 種の細菌を経口投与すると、体重増加が有意に抑制された²⁾。このことは、腸内細菌を体外から投与することで、有益な菌を増やしたり有害な菌を減らしたりするといった腸内細菌のコントロールが可能であることを示唆している。しかし、投与した菌そのものが腸内に新たに生着することはむずかしく、治療効果の詳細な機序は未だ分かっていない。また、腸内細菌の乱れにより腸管粘膜上に存在する粘液が減少することで、腸内細菌の毒素 (エンドトキシン) が体内に流入するようになる。流入したエンドトキシンの大部分は、門脈血流から肝臓に到達し、肝臓内に存在するクッパー細胞や肝星細胞の表面で細菌の細胞表層を構成する分子を認識する受容体タンパク質 Toll-like receptor 4 を活性化することで、炎症や線維化を惹起する。肥満に伴う脂肪肝では、腸内細菌のバランスが乱れることにより増加したエンドトキシンが、肝炎 (脂肪肝) を増悪させると考えられている。ひと昔前までは、脂肪肝は死なない病として認識されていたが、肝炎から肝硬変へと至り、肝細胞がんを発症することも分かってきた。脂肪肝は、罹患してもまったく症状が出ないまま進行する恐ろしい疾患であり、未病の状態でも腸内細菌を制御するといった新しい治療法が将来開発されるかもしれない。

最近、腸内細菌が COVID-19³⁾ やアルツハイマー病⁴⁾ などさまざまな疾患とも関連していたり、免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療効果に腸内細菌が関与したりする可能性が報告された。今後、糞便を用いた治療薬の開発が盛んになるかもしれない。

- 1) Tumbaugh, P. J. et al.: *Nature*, **444**:1027 (2006).
- 2) Yoshida, N. et al.: *iScience*, **24**, 103342 (2021).
- 3) Mizutani, T. et al.: *Microbiol. Spectr.*, **10**, e0168921 (2022).
- 4) Saji, N. et al.: *Sci. Rep.*, **9**, 1008 (2019).