

第一章 本研究の背景と意義

日本人の平均寿命は世界一となり、高齢化社会の到来をひしひしと感じる現在、食物が私たちの健康、寿命、身体にどれだけ大きく影響しているかは、太平洋戦争後の日本人の食生活の急速な変化、それに伴う日本人の体格の大幅な向上、平均寿命の著しい伸びなどから容易に想像できる。日本の終戦直後は食料が不足していたので、栄養素の豊富なものを摂取することが何にもまして重要であったが、現在は、世界的にみると飢餓や栄養失調の人々が多く存在している一方、日本や欧米諸国いわゆる先進国などでは、一部の食品の過剰摂取や運動不足等に基づく生活習慣病の増加が大きな問題になっている。中でも肥満は糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、虚血性心疾患などの生活習慣病の発症に密接に関与しており、生活習慣病の予防、治療には肥満の病態、成因の解明が重要である。近年では、若年層でも肥満または過体重の割合が増加してきており、生活習慣病の低年齢化が懸念されている。

肥満は個体のエネルギーバランスの不均衡を表現しており、摂取エネルギーが消費エネルギーよりも多いため、身体の貯蔵脂肪が異常に蓄積された状態である。軽度の肥満それ自体は、生死に直接影響しないが、高度肥満および肥満に伴う合併症の悪化は余命を短縮する可能性が大きい。実際、肥満者の死亡率が正常者のそれより少ないのは、結核と自殺があげられる程度であり、肥満を治療することは保健対策上大きな意義があるといえる。経済的な発展に伴い食物摂取の増加や食事内容の欧米化、交通機関や電化製品の発達に伴う日常生活での生活スタイルの変化によって身体活動量が激減した。肥満の原因としてエネルギー摂取の過剰ないしは、消費の低下、あるいは摂取と消費のバランスを調節する機構の異常、または遺伝子異常など様々な要因が挙げられている。

遺伝性肥満の代表としてよく使われている Zucker ラットは病因遺伝子 (fa 遺伝子) をホモに持つ fatty ラットと、このラットの対照としての lean ラットに

分けられる。Zucker fatty ラットは多食による肥満に伴い、高脂血症、高インシュリン血病、高レプチン血病を呈する。一方、ヒトの肥満ではパキスタンのいとこ婚の家系に含まれる2人の高度肥満児の解析の結果、フレームシフトを生じる突然変異があることが報告された (Moore, R. et al.1980)。この報告でレプチンがヒトにおいても重要なエネルギー代謝調節因子であることがあらためて認識された。とくに肥満遺伝子 (ob 遺伝子) の産物であるレプチンと、db 遺伝子の産物であるレプチン受容体の発見は、脂肪組織と視床下部の間に新しいエネルギー代謝調節系のフィードバックループの存在を明らかにした。さらに最近、ヒトでも ob 遺伝子異常の家系が報告され、レプチンの臨床的意義が注目されてきている。脂肪組織におけるレプチン遺伝子の発現は種々の遺伝性肥満モデル動物あるいは後天性肥満モデル動物においては逆に亢進していることが多い。これらの動物の肥満ではレプチン作用の低下、すなわちレプチン抵抗性の可能性が考えられており、そのメカニズムとして血液中から髄液への移行の低下や、レプチン受容体以降のシグナル伝達の低下などが考えられている。また、ヒトの単純性肥満でも血中レプチン濃度は、肥満の程度、とくに体脂肪率とよく相関して増加しており、明らかな男女差 (男<女) も存在し、ヒトの肥満にもレプチン抵抗性がその病態に関与している可能性が示唆されている。

以上のように、脂肪組織より分泌されるレプチンは視床下部に直接作用することにより新しいエネルギー代謝調節系を構成する。このようにレプチンおよびレプチンレセプターの活性は肥満の発症や治療を考えるうえで考察すべき重要な原因になってきている。

肥満の治療法は食事療法や運動療法、薬物療法など内科的治療や脂肪組織摘出手術、空腸、回腸バイパス手術、胃 - 空腸吻合術など外科的治療がある。肥満を解消するためには、摂取エネルギーを減らすとともに、蓄えられている脂

脂肪を消費することが必要となってくる。そして貯蔵された脂肪を消費するためには、エネルギー代謝系を促進させることが必要である。代謝を促進させる方法は多くあるが、本実験ではエネルギー代謝亢進機能を持つ唐辛子の辛味成分であるカプサイシンに着目して検討した。最近、菓子やカップラーメンなどに唐辛子を使った商品をよく目にする。テレビや雑誌などによく登場するようになったが、話題の主役はその辛味成分であるカプサイシンである。

カプサイシンは摂取されると、主として胃および小腸上部、中部でその約 85% が吸収されて門脈へと移行し、さらに血中のアルブミンと結合して体全体へ運ばれる。その後、種々の経路を経て、アドレナリンを主体とするカテコールアミンの分泌を促進し、この分泌により肝臓ではグリコーゲンからグルコースへの分解産生を、また脂肪組織ではトリグリセライド(TG)から遊離脂肪酸(FFA)への分解を促進し、エネルギー産生基質の生成を増加させる。そして、これらのエネルギー産生基質は血液によって全身に運ばれ、筋肉などの末梢組織で燃焼されて体熱産生の増大をもたらし、体重減少に有効に働くとされている(岩井ら、2000)。さらにカプサイシンが過剰のエネルギー摂取状況下において摂取された場合では、一層脂質代謝を促進させるという報告もある(Sambaiah, K et al., 1978)。

カプサイシンの研究で、Kawada ら(1986)はカプサイシン添加の高脂肪食で飼育したラットでは、脂質の代謝回転が増大し、体脂肪蓄積が抑制されたと報告し、Watanabe ら(1994) はラットで、1 回のカプサイシン投与により副腎髄質からのカテコールアミンの分泌が引き起こされ、血清グルコースレベルが上昇するとともに全身のエネルギー代謝が亢進すると報告している。岩井ら(1994)のグループは唐辛子辛味成分の摂取によって体熱産生の亢進が惹起されるのであれば、その結果として生体の蓄積エネルギー、すなわち体脂肪量の低下など

個体全体としてのエネルギー代謝に影響すると考え、系統的な研究に着手し、まず脂質代謝への影響を検討した。岩井らは、東南アジア地域での平均的な摂取濃度のカプサイシン（0.014%）を添加したラードを主成分とする高脂肪食を雄ラットに 10 日間、対照群と同カロリー量与え、対照の高脂肪食群に比べてカプサイシンを添加した高脂肪食群では脂肪組織重量および血清 TG 値に有意な低下を認めている。また、脂質代謝に関連する酵素活性の促進が観察され、脂肪の代謝回転がカプサイシン摂取により速まっていることが推察された。更に彼らは、カプサイシン投与が副腎静脈血中のアドレナリン分泌に与える影響の検討を行った結果、急速で持続性のあるカテコールアミン（主にアドレナリン）の分泌亢進が認められた。また、この応答には用量依存性が確認された(Oh, 2003)。カプサイシンの投与によってエネルギー代謝が亢進し体熱産生が増加すること、およびその作用発現には交感神経系を介して副腎から分泌されるアドレナリンならびに BAT が関与していることが明らかになった（Kawada ら、1997）。血中に放出されたアドレナリンは標的臓器である肝臓および WAT 上の β -アドレナリン受容体に作用し、肝臓でのグリコーゲン分解とそれにより生じる血清グルコース濃度の増加、脂肪組織における脂肪分解とそれにより生じる血中 FFA 濃度の上昇が推察された。これらの血中エネルギー産生基質の上昇は、エネルギー代謝亢進を証明していると考えられる。カプサイシンを添加した食餌で WAT 重量が減少するメカニズムについては岩井らによって見出された副腎髄質から分泌されるアドレナリンの脂肪分解作用ならびに代謝亢進でほぼ説明される。

本論文は、日常生活のなかで実行可能な、通常の肥満と遺伝性肥満を効果的に抑える食事と持久力の条件を明らかにする基礎研究の一環として、カプサイシンの通常の肥満、遺伝性肥満に対する作用の解明及びグリコーゲン節約によ

る持久力向上効果の有効性など懸案の課題を解決するために、ラットを用いて実施した一連の実験結果を示したものである。なお、本研究における動物実験は、動物実験委員会の承認を得て「早稲田大学人間科学部動物実験に関する指針」に沿って行われた。