

生活習慣病と言われたら

松井英男¹

1 はじめに

生活習慣病とは、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群であり、心臓病、脳卒中、糖尿病をはじめとして、がんなどの疾患が含まれる¹⁾。そもそも、生活習慣病はなぜ発症するのであろうか。本稿では、その要因として遺伝のみならず生活習慣が重要である根拠を示し、ヒトのような多臓器生物が臓器同士の連関を通じて代謝の調節をしている側面から生活習慣病を考えてみる。また、臓器の中にはエピゲノムの変化が記憶として残り、その病態に影響を与えていることから、生活習慣病と老化の接点について述べる。

2 生きることは食べること

110歳以上の長寿者のことをスーパーセンテネリアンというが、その特徴を一言で表すと、「よく食べて風邪をひかないこと」であると言う²⁾。すなわち、胃腸と免疫の機能が維持されていることが、長寿には重要なのである。

ところで、ウニのような生物は、受精後の後期原腸胚という時期に卵の両極が陥凹してトンネル状の腸管が形成される。まず、食べることによって栄養を得るわけである。そして幼生期にはそれを支配する脳のような組織が形成されるが、棘（とげ）が生えて海底に定着する頃には、食道、小腸、大腸、直腸に相当する器官が形成され、口から放射状に伸びる神経組織だけが残る。このような棘皮動物でも、活動するためには食べてエネルギーを得ることは重要なのである。

さて、ヒトのような多臓器生物になると、細胞の増大と個体の巨大化の結果、より多くのエネルギーが必要になる。そこで登場するのが、細胞内に存在する小器官、ミトコンドリアである。われわれが口からとった食物は、胃腸で消化され栄養素となって血液中（消化管からの門脈血）に入り、アミノ酸は肝臓に貯蔵され、脂質とブドウ糖は細胞内のミトコンドリアに運ばれる。ミトコンドリアでは、最終的には酸素を使ってアデノシン三リン酸 (ATP) が作られ、これがエネルギー源となるが、その過程でニコチンアミドジヌクレオチド (NAD⁺) などの分子が電子伝達系として働いている。また、余っ

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 川崎高津診療所 理事長

た脂質や糖質は、脂肪細胞に蓄えられ、栄養が足りなくなると脂肪酸や糖質として再びミトコンドリアに送られる（図1）。すなわち、摂取量が消費量よりも多く、余剰の脂質や糖質が中性脂肪として蓄積した状態が肥満である。

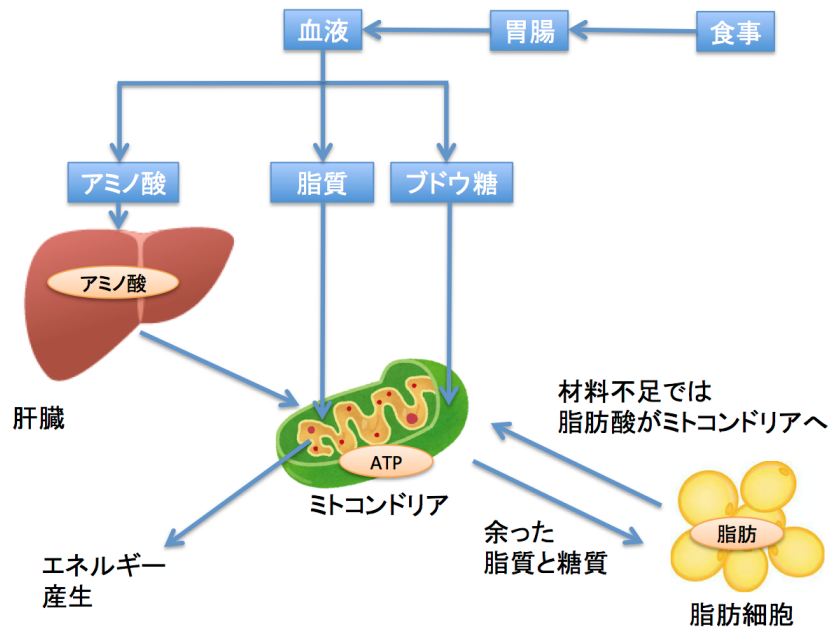


図1 ミトコンドリアの働き

3 生活習慣病の発症要因

生活習慣病に似た概念として、WHO では非感染性疾患（non-communicable diseases, NCDs）という用語を用いている。これは、不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒、大気汚染などによって引き起こされる疾患で、がん、糖尿病、循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などが含まれる³⁾。

生活習慣病と考えられる疾患を、生活習慣に対応させて示すと表1のようになる¹⁾。食習慣、運動習慣と関連するものとしては、2型糖尿病、肥満症、脂質異常症、高血圧症などがあるが、これらの元になっているのが肥満からの耐糖能異常、腸内細菌の乱れであり、やがてメタボリックシンドローム（高血糖、高血圧、脂質異常）に至り、主として血管系に影響を与える結果、心血管障害、脳卒中、慢性腎臓病のみならず、がん、フレイルなどがドミノ倒しのように生じる⁴⁾。これらの病態に共通しているのは、ミトコンドリア機能の低下と言われている。

表1 生活習慣と疾患（文献1の表を一部改変）

生活習慣	疾患
食習慣	2型糖尿病, 肥満症, 脂質異常症 ^{*1} , 高血圧症, 高尿酸血症, 循環器疾患 ^{2*} , 大腸がん ^{*1} , 歯周病等
運動習慣	2型糖尿病, 肥満症, 脂質異常症 ^{*1} , 高血圧症等
喫煙	肺扁平上皮がん, 循環器疾患 ^{2*} , 慢性気管支炎, 肺気腫, 歯周病等
飲酒	アルコール性肝疾患等

1 家族性のものを除く, 2 先天性のものを除く

メタボリックシンドロームの早期発見を目指した、特定健診・保健指導がなされているが、その問題点については以前にも指摘した⁵⁾。すなわち、1) 受診率が低い（対象者の半数程度）、2) 保健指導を受けるのはさらに少ない、3) 60歳以上の未受診者が多い（健康保険の切り替えによる）、4) 介入効果のエビデンスがない、5) 内臓脂肪の蓄積をみるためのCT検査では被曝の問題がある、6) 約160億円とも言われる年間費用に対する効果の分析がない、7) 費用負担する保険者のインセンティブがない、などである。とくに介入効果に関しては、肥満指標や心血管リスクファクターはいずれも変化がなかった事が報告されている⁶⁾。

生活習慣病の発症要因では、まず遺伝的要因があげられる。さらに、外部環境要因（有害物質、ストレスなど）に加えて生活習慣（食生活、運動、休養、喫煙、飲酒、精神活動など）が重要とされている。例えば、冠動脈疾患では、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧、慢性炎症などが時間の経過とともに複雑に絡み合って発症すると考えられるが、それに関与する遺伝子も50余が知られている。はたして、その発症には遺伝的リスクの関与が多いのか、生活習慣が影響するのであろうか。

米国マサチューセッツ総合病院のKathiresanらのグループは、冠動脈疾患の発症率に及ぼす遺伝的な要因と生活習慣の影響を調べるために、4つのコホートで総数5万5千人以上の患者を20年近く調査した⁷⁾。指標としては、遺伝的な要因として、冠動脈疾患に関連する50の遺伝子変異（SNPのポリジェニックスコア）を用いて低、中、高リスク群に分け、生活習慣は4項目（喫煙、肥満、運動、食事）に関して、良好、中間、不良に分類した。その結果、遺伝因子に関しては、高リスク群は低リスク群に比較して

91%高い冠動脈疾患のリスクが認められた（ハザード比, 1.91; 95% CI, 1.75 to 2.09）。また、生活習慣に関しては、遺伝的に高リスク群では、良好群では不良群に比較して、冠動脈疾患のリスクが46%抑えられた（ハザード比, 0.54; 95% CI, 0.47 to 0.63）。また、同様に遺伝的高リスク群における10年間での調整発症率も、Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 研究では、不良群10.7%に対して良好群5.1%であり半分以下に抑えられた。以上の結果から、冠動脈疾患の発症には、遺伝的要因のみならず生活習慣も同等に関与している事が示唆されている。

4 臓器連関からみた生活習慣病

多臓器生物であるヒトにおける疾患を理解するためには、個体としての恒常性を維持するために各臓器が協調する仕組みを理解する必要がある。このような、臓器間での情報のやり取りに関与しているものとして、1) ホルモンなどの液性シグナル、2) エクソソームなどの細胞外小胞(EV)、3) 脂肪酸や炭水化物などの栄養素、4) 腸内細菌、5) 自律神経や求心性神経などの神経シグナル、6) 免疫細胞、7) 司令塔としての脳、などが知られている。

液性シグナルでは、下垂体、甲状腺、副腎などの内分泌臓器からのホルモンに加えて、脂肪組織（アディポカイン）、肝臓（ヘパトカイン）、筋肉（ミオカイン）、骨（オステオカイン）、腸管（消化管ホルモン）などの臓器からもホルモンが産生され、他臓器を制御することが明らかになっている。脂肪組織からは、脂肪酸などの栄養素が分泌され、糖新生に使われる（図1）。また、これは同時に肝臓における糖新生を亢進し、筋肉におけるインスリン抵抗性、膵β細胞からのインスリン分泌促進にも関与している⁸⁾。とくに、肝臓での影響としては、脂肪性肝疾患(NAFLD、NASH)やアルコール性肝炎などの病態に関与している。

胃腸管では、ガストリン、セクレチン、CCK-PZ、グレリン、GLP-1などの消化管ホルモンが食欲や糖代謝に影響を与えている。例えば、インクレチンであるGLP-1は、食事(炭水化物や脂質)に伴い小腸から分泌されるグルカゴン様ポリペプチドであるが、膵臓のβ細胞に作用してインスリン分泌を促進し、α細胞ではグルカゴン分泌を抑制する結果血糖が低下するが、β細胞に対しては、細胞増殖や再生促進作用もある。また、中枢神経である脳に対しては食欲抑制作用があり、胃においては蠕動運動や酸分泌を抑制する結果、満腹感が生まれる。さらに、肝臓、脂肪組織、筋肉においては、インスリン感受性の増加により糖の利用やグリコーゲンの合成を促進させる（図2）⁹⁾。

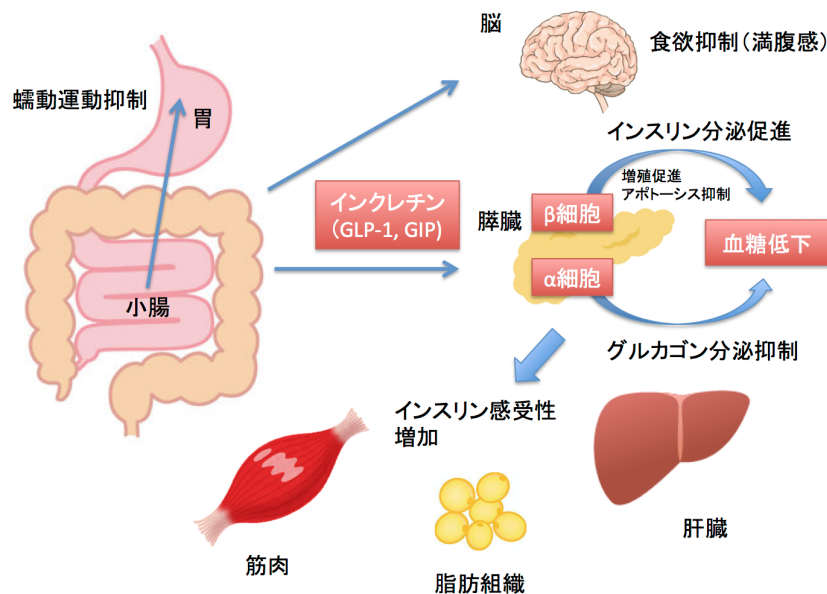


図2 インクレチンの働き（文献9の図を改変）

GLP-1 は液性因子としての働きだけでなく、迷走神経求心路を介して脳にシグナルを伝達することでも食欲を抑制している¹⁰⁾。また、消化管ホルモンのみならず消化管の拡張などの機械的な刺激や栄養素自体も求心路を通じて脳に情報が伝えられている。このように、GLP-1 は血糖降下作用があるため、糖尿病の治療薬として GLP-1 作動薬が用いられている。ただし、これらは注射製剤になるので、本邦では週1回投与が可能なデュラグルチド（トルリシティ®）、セマグルチド（オゼンピック®）などが用いられることが多い。

消化器と腎臓が体内の酸素消費のおよそ50%を占めることからわかるように、この二つの臓器での代謝過程の変化が生活習慣病につながる事が指摘されている¹¹⁾。食事により過剰に摂取された糖質、食塩は腎臓や消化管でそのまま吸収される。消化管では、さらに高脂肪食の摂取により、腸の炎症が生じ、腸内細菌叢の乱れが生じる¹²⁾。これは、腎臓にも影響し、肥満、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病（CKD）、心不全の原因になる¹¹⁾。腎臓での過剰の糖質や食塩の再吸収は SGLT2 が関与しているので、その阻害薬は血糖降下作用が期待できる。このほか、腎臓での代謝の変化は迷走神経の求心路を通じて脳にも伝えられ、脳からは自律神経を介してシグナルが伝えられている¹¹⁾。この自律神経は脂肪組織における脂肪分解にも影響し体重減少につながるが、ケトン体の産生により腎臓にもフィードバックがかかる（図3）¹¹⁾。

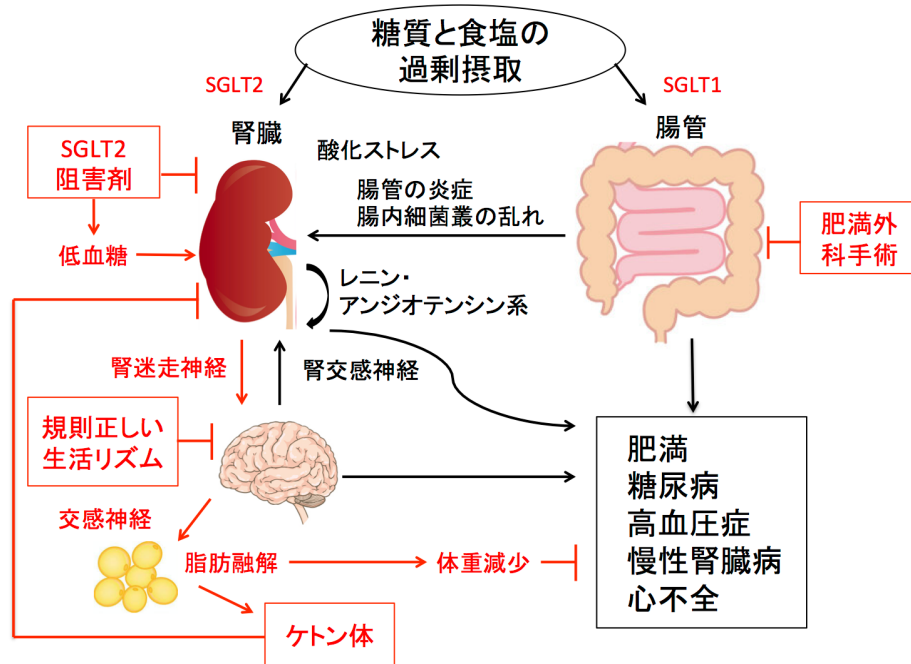


図3 生活習慣病発症における腎臓と腸管の関与（文献11の図を改変）

現在、本邦で認可されている SGLT2 阻害薬は 6 種類あり（2022 年 12 月現在）、いずれも 1 日 1 回の投与で良い（表 2）。また、適応は原則として 2 型糖尿病であるが、ダパグリフロジン（フォシーガ®）、カナグリフロジン（カナグル®）、エンパグリフロジン（ジャディアンス®）は慢性心不全や CKD にも効果が認められている。

表2 SGLT2 阻害薬の種類と特徴

一般名	商品名	1日量	特徴
イプラグリフロジン	スーグラ®	50~100mg	最初に発売(2014年4月) SGLT2選択性低い
ルセオグリフロジン	ルセフィ®	2.5~5mg	剤型にODフィルム剤
ダパグリフロジン	フォシーガ®	5~10mg	慢性心不全, CKD 1型糖尿病にも適応
トホグリフロジン	デベルザ®	20mg	SGLT2の選択制が高い 半減期短い
カナグリフロジン	カナグル®	100mg	慢性心不全 2型糖尿病+CKD
エンパグリフロジン	ジャディアンス®	10~25mg	慢性心不全 DPP-4阻害剤との合剤

5 臓器の記憶とエピゲノム変化

胎児の時に母親が低栄養状態でいると、出生時の体重が低くなり、成人に達したあとに肥満、糖尿病、高血圧などが起こりやすく、心血管障害による死亡率が上昇するという、成人病胎児期起源説（バーカー仮説）が歴史的な飢饉の後の疫学的な事象として知られている¹³⁾。この原因は、現在では遺伝子上におこる DNA のメチル化などのエピゲノム変化と考えられている¹⁴⁾。

高血圧誘発ラットに高塩分食を与えると普通食に比べて高血圧を発症するが、これを普通食に戻しても高血圧が継続することがわかっており¹⁵⁾、その原因は腎臓の尿細管に生じたエピゲノム変化であると考えられている¹⁶⁾。また、この高血圧ラットに対し、血圧が上がり始めた時期に ACE 阻害剤・ARB による治療を行うと血圧が低下し、その効果は治療中止後も持続した¹⁷⁾。これらの実験から、エピゲノム変化は可逆性であり、降圧剤も発症初期に投与すれば、途中で中止できる可能性が示唆されている。

6 生活習慣病と老化治療の接点

生活習慣病にエピゲノム変化が関与していることが明らかにされつつあるが、老化の本質とは、エピゲノム変化を修復することが不可能になることである¹⁸⁾。ここで注目されるのが、 NAD^+ であり、これは先に述べたミトコンドリアでの機能・代謝、酸化還元反応でも重要な働きをしている¹⁹⁾。 NAD^+ はこのほかにも、概日リズム、炎症、DNA の修復、細胞分裂、信号伝達、クロマチンのエピゲノムにも関与している（図 4）¹⁹⁾。つまり、それを補充すること（ NAD ブースター投与）は生活習慣病の治療、ひいては老化そのものの治療につながると考えられる¹⁸⁾。

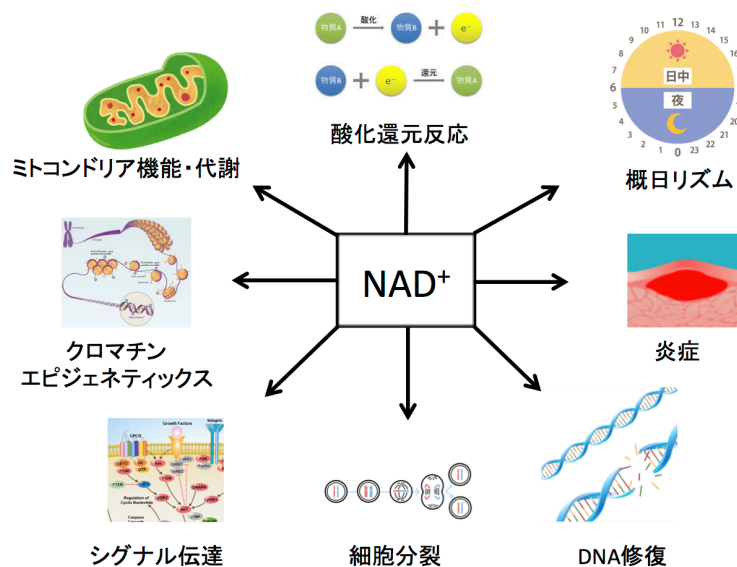


図4 NAD^+ の働き（文献19の図を改変）

7 おわりに

生活習慣病は、遺伝的な要因のみならず文字通り生活習慣がその発症に寄与する。冠動脈疾患を例にとると、遺伝的に高リスク群であっても、生活習慣の改善によりその発症を半減させることができる。また、その病態を考える上では、液性因子や神経系などを介した、脳を司令塔とする消化器や腎臓などの臓器連関が重要である。さらに、生活習慣病の発症には、エピゲノムの変化が関与していることも明らかにされつつあり、その根本的な治療は老化の治療に通じるものがある。

文献

- 1) 厚生労働省 e-ヘルスネット 生活習慣病とは？
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/metabolic/m-05-001.html>
 (cited 2022/11/23)
- 2) 広瀬信義 人生は80歳から 毎日新聞出版 東京 2015年
- 3) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (cited 2022/11/23)
- 4) 伊藤 裕 日内会誌. 107(9): 1913-1920, 2018
- 5) 松井英男 川崎高津診療所紀要. 2(1): 50-60, 2021
- 6) Fukuma S, et al. JAMA Intern Med. 180(12): 1630-37, 2020
 doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4334
- 7) Khera A, et al. N Engl J Med. 375: 2349-58, 2016
 doi: 10.1056/NEJMoa1605086
- 8) Priest C. and Tontonoz P. Nat Metab. 1, no.12: 1-12, 2019
 doi: 10.1038/s42255-01900145-5
- 9) Drucker DJ, et al. Lancet 368: 1696-1705, 2006
- 10) Waise TMZ, Drane HJ, and Lam TKT. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 15, no 10: 625-36, 2018 doi: 10.1038/s41575-018-0062-1
- 11) Itoh H, Tanaka M. Metabolism Open 13: 100169, 2022
- 12) Kawano T, et al. Cell Metab. 24:295-310, 2016
- 13) Barker DJP and Osmond C. Am J Clin Nutr. 71: 1344S-1352S, 2000
- 14) Heijmans BT, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 105: 17046-17049, 2008

- 1 5) Oguchi H, et al. Hypertension. 64: 784-791, 2014
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02973
- 1 6) Hayashi K, et al. J Clin Invest. 124(6): 2523-2537, 2014
doi: 10.1172/JCI69557
- 1 7) Ishiguro K, et al. Hypertension. 53: 83-89, 2009
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.122721
- 1 8) 松井英男 川崎高津診療所紀要. 3(2): 126-136, 2022
- 1 9) Rajman L, et al. Cell Metab. 27(3): 529-547, 2018

本論文は、第93回TA講演会「生活習慣病と言われたら」(2022年11月24日)の内容に加筆・修正したものです。

Published on line 2022/12/12 (v.1.5)

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.