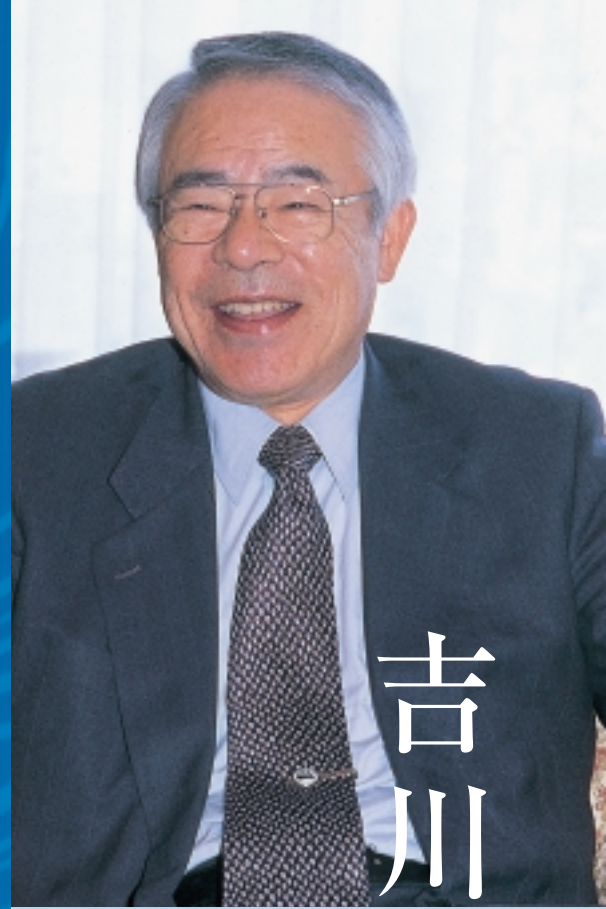




# 松澤佑次

大阪大学名誉教授、財団法人住友病院院長



# 吉川隆一

滋賀医科大学学長

# メタボリック シンドローム

最近、マスコミなども盛んに取り上げられて注目を集めるメタボリックシンドローム。

近年の研究で、内臓脂肪が高脂血症、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患などさまざまな病気の土壌にあることが明らかになっている。そして、日々の運動療法や自己管理によって内臓脂肪を減らすことは、将来的に発症するさまざまな疾患の予防につながるという。

今回は、肥満研究の世界的権威である松澤佑次氏をお迎えして、吉川隆一学長がお話をうかがった。

## 内臓への脂肪蓄積をとらえたCT画像に着目

### 内臓脂肪に特化した研究に取り組む

**吉川** 松澤先生は肥満学会の理事長として、肥満研究では世界的な権威でいらつしやいますが、肥満の研究あるいは広く医学の道に進まれたきっかけについて、お聞かせいただけますか。

**松澤** とりたてて理由があった訳ではありませんが、文系、理系どちらに進もうかと考えた時、当時、理系といえば電子工学の人气が高かったのですが、私はそのどちらにも向かないように思いました、それで中間的な分野である医学をやるうと考えました。

医学部に進んで研究に脂質代謝を選んだのは、研究室の雰囲気良かったことと、親しくしていただいていた先輩から誘われたようなところがありまして、やはり人のつながりが重要だったと思います。

**吉川** ずっと肥満をテーマに研究されて、いろいろと成果をあげてこられたわけですが、最近ではその研究の延長線上にあるメタボリックシンドロームが話題になっていきます。それは肥満とつながっている病態と考えていいのですか。

**松澤** いわゆる飽食と運動不足という現代の生活で避けられない状態から起こっている病気が多い中で、脂肪が蓄積してしまうということ、つまり肥満が非常に



一般的な状態になっていて、これが生活習慣病とつながっているわけです。

肥満学が欧米から日本へ入ってきた時から、糖尿病、高血圧、高脂血症の原因と言われていました。もともと私は肥満研究を最初からやったわけではなく、リン脂質代謝とか脂肪肝の研究から入りました。

脂質グループの中で石川先生という先輩がおられて、特殊な内分泌性の肥満を研究対象とされています。石川先生の研究は視床下部や内分泌腺障害による特殊な肥満で、150kg、200kgの人が対象になっていましたが、そのような高度な肥満でも糖尿病や高脂血症の人はほとんどいませんでした。一方で、体重

が70キロくらいの方が2、3キロ太ると血糖値や中性脂肪値が上がるのはなぜかという疑問を持ちまして、肥満の蓄積度合で決まらないということに興味を持ったのが肥満研究のきっかけになりました。

**吉川** その後、脂肪細胞の研究にもだんだんと進んでいかれましたね。

**松澤** どんな太り方が合併症を多発するのかという研究が、その頃ちょうど国際的にもスタートしました。欧米ではお腹が出ていてお尻の小さい上半身肥満の人、ウエスト・ヒップ比の高い人が糖尿病になりやすいといった研究が1980年代に発表されました。

日本ではちょうどCTスキャンが普及し始めて、私たちはCTで輪切りにしたら脂肪量が測れるという方法論を開発して、1983年に世界で初めて「International Journal of Obesity」(国際肥満研究ジャーナル)に発表しました。

しかし脂肪の量を測っても、医学的に身長あたりの体重の肥満度よりも、もっと有用なマーカーにならないということがわかりました。ところがCTスキャンを用いた分析であったため、体を輪切りにして体腔内

の様子が見えたことから、腹腔内脂肪つまり内蔵脂肪がたまっている人に病気が多いということがわかって、内臓脂肪に特化した研究を始めました。それまで世界の研究者は皮下脂肪だけを問題にしていたのです。

1986年から内臓脂肪と血糖・脂質が強く相関する、血圧とも関係する、必ずしも肥満の範疇にないBMIが25以下の人でも内臓脂肪のたまっている人は冠動脈疾患と関係があることを明らかにして、次々と論文を発表しました。欧米はCTの普及率が低いため、これを脂肪の分析に使うことがなかったのですが、日本は放射線科がいろいろ協力してくれてそれが良かったと思います。

**吉川** 肥満指数(BMI)とか体重より内臓脂肪が問題だということを臨床的に見出し出されて、その後の一つの方向性としてどうしてそれがいろいろな疾患を引き出すのかということで、その原因の解明のため脂肪細胞の分析を始められましたね。

**松澤** まず当初は内臓脂肪と皮下脂肪の機能的な違い、蓄積の仕方とか燃え方の違いについて動物モデルを使って研究しました。

その結果、皮下脂肪は反応が遅く、内臓脂肪はレスポンスが早いということがわかりました。過剰なエネルギーを食べさせるとまず内臓脂肪が速やかに増加し、運動させると皮下脂肪はあまり反応しないのに内臓脂肪のほうは早く燃えて、それが筋肉へ行ってエネルギーを取り込むんです。筋肉と内臓脂肪の間にエネルギーの交換があるということです。

飢餓時には内臓脂肪から先に燃えて、皮下脂肪はゆっくり燃えるわけで、女性に皮下脂肪が多いのは過酷な状況でも子孫を残すためのものなんです。男は皮下脂肪がたまりにくくてきています。脂肪細胞の本質的な男女別の機能だと思っています。内臓脂肪のたまった人は、飢餓でない現代でも空腹時には内臓脂肪が燃えているわけです。脂肪が燃えると遊離脂肪酸とグリセロールに分離します。皮下脂肪も遅れて燃えて出ます

が、全身をめぐるっているので筋肉などにうまく使われず。

内臓脂肪は腸間膜の脂肪なので、燃えると門脈を通じて、その産物が肝臓へ運ばれてそこで脂質の合成が起こります。昔であれば低血糖を防いだり、栄養をそこで添加して全身に配りましたが、今の時代にはそれが悪さをして高血糖、高脂血症を引き起こす、それが一つのメカニズムです。

**吉川** もともと生理的に皮下脂肪と内臓脂肪の役割は違っていたのですか？

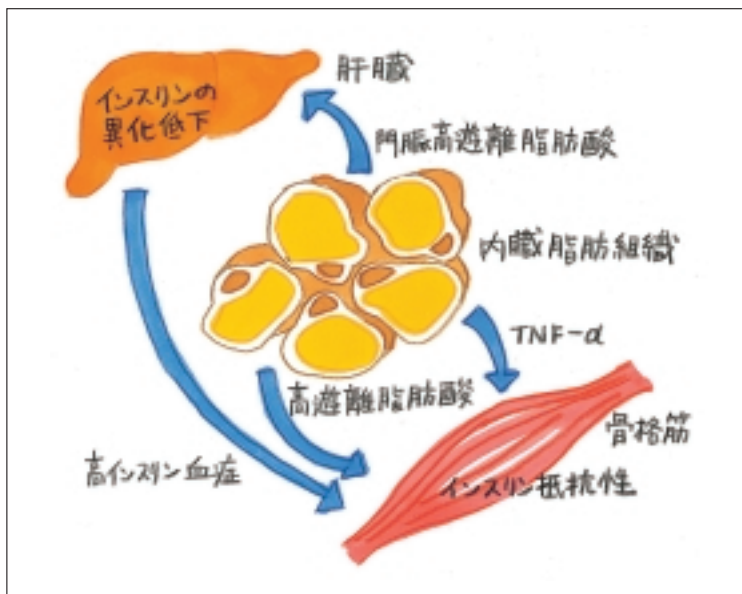




**松澤** 違っていたのではないのでしょうか。内

臓脂肪は食べ物が無い時に短期に肝臓に供給する、皮下脂肪は筋肉に供給するというのが主な働きだったと思います。飢餓にさらされていない現代では、余分な内臓脂肪の蓄積によって過剰な働きを引き起こすことになりました。

もう一つのアプローチとして、大阪大学細胞工学センターのゲノム解析のバイオニアである松原先生のグループに脂肪細胞の遺伝子解析をやりたいとお願いました。松原先生は各細胞をランダムにシーケンスして、同じ遺伝子が何回検出できるかを調べて、臓器ごとに遺伝子発現のプロファイルを作っています。それをボディマッププロジェクトと言っています。脂肪細胞についてはそれまでまったくやっていませんでした。



## 脂肪細胞が分泌する多彩な生理活性物質

### 「アディポサイトカイン」

**松澤** 最初に驚いたことは、当初は脂肪細胞に脂肪を溜めたり出したりする遺伝子が多いだろうと予測していましたが、実際調べてみると、体をコントロールしている生理活性物質を脂肪細胞が作っていることがわかりました。皮下脂肪は全遺伝子の20%くらい、内臓脂肪は30%くらいがそういうものだったのには仰天しました。

多彩な生理活性物質を外に出している細胞だということがわかって、さらに調べていくと思っていなかったものがたくさん作られていることがわかりました。たとえば血栓をつくりやすく動脈硬化を促進する物質(PAII-1)が非常に強く発現していました。内臓脂肪が蓄積するとPAII-1がどんどん出てくる。メタボリックシンドロームで一番こわいのは血管病で、最後は血栓が問題になります。おそらくその原因の一つがPAII-1です。

それ以外に予測しなかったのは、アンジオテンシノーゲンが脂肪細胞で強く発現していたこと、あるいはヘパリン結合性EGF(上皮増殖因子様のグロースファクター)も強く発現します。その当時ハーバード大学でもTNF-α(腫瘍壊死因子α)が脂肪組織で作られるというデータを出して、それがインスリン抵抗性の一つの原因だと報告されましたが、今もインスリン抵抗性肥満が起こる一つの原因となっています。

それから、アディポサイトカインという概念を1997年にはじめて提唱しました。

**吉川** 脂肪細胞が分泌する生理活性物質というのはいくつあつて、総称してアディポサイトカインというふうに名付けられたのですね。

**松澤** これがその後の肥満研究にみんなが興味を持つきっかけになったと思います。私たちは網羅的にやり

まして、脂肪細胞が多彩なアディポサイトカインを分泌することを実証したのです。

**吉川** 新たに見つかったアディポネクチンという生理活性物質も、多彩な役割を果たすと報告されています。

**松澤** これが私たちの一番大きな仕事になったのですが、ランダムシーケンスでボディマップをやったときに、何かわからない未知の遺伝子がたくさんありましたので、最も発現の高いものから研究することにしました。既知の遺伝子も含めて一番強く発現している遺伝子が、それがまったく登録されていないもの、だれも見していないものでした。構造を決定する研究をしたらコラーゲン様のタンパクでした。脂肪細胞で強く発現する遺伝子ということで、その中でも最も強く発現するとして adipose most abundant transcript (ad.MAT)として発表しました。その後研究を進めていくと内容がわかってきて、いろいろなところに結合するのでこれをアディポネクチンとしました。

ヒトの症例でアディポネクチンを測定したところ、たいへん血中レベルが高いんですね、ホルモンとかサイトカインのオーダーをはるかに超えて、正常な人でも10~15μg/ml程度あります。当初はそんなに血中に多いものが生理活性物質として働いているはずはないと言われました。もう一つ分かったことは、太るとアディポネクチンは減るんです、いろんな症例で測ることごとくデータが出る、糖尿病では低いです。測定器を開発して臨床から入ったのが良かったと思います。

## 内臓脂肪のほか複数のキープレーヤーを含むメタボリックシンドロームの診断基準

**吉川** 内臓脂肪は皮下脂肪とは違う、活性の高いダイナミックな組織であるということ、そこからいろいろ生理活性物質が出ていてさまざまな病気の原因、増悪因子となる可能性があるということが明らかになって



きました。そんな中でメタボリックシンドロームが今話題になっていますが、一般の方々にどう理解してもらおうのいいと思われませんか。

**松澤** 検診を受けた後に、検査の異常が指摘されたり、あるいは病気が発見された場合はその対策をするということになります。最近は一人的に小さな異常が2つ3つ重なって見つかることが多くなっています。そういう場合、診断後の対応としてこれをどうするかということですが、今までは程度が高くなければそれが憎悪するまではそれほど強い管理をしませんでした。あるいは逆に神経質な人は1つ1つの症状に対してそれぞれに治療を受け、薬をたくさん飲んでいました。

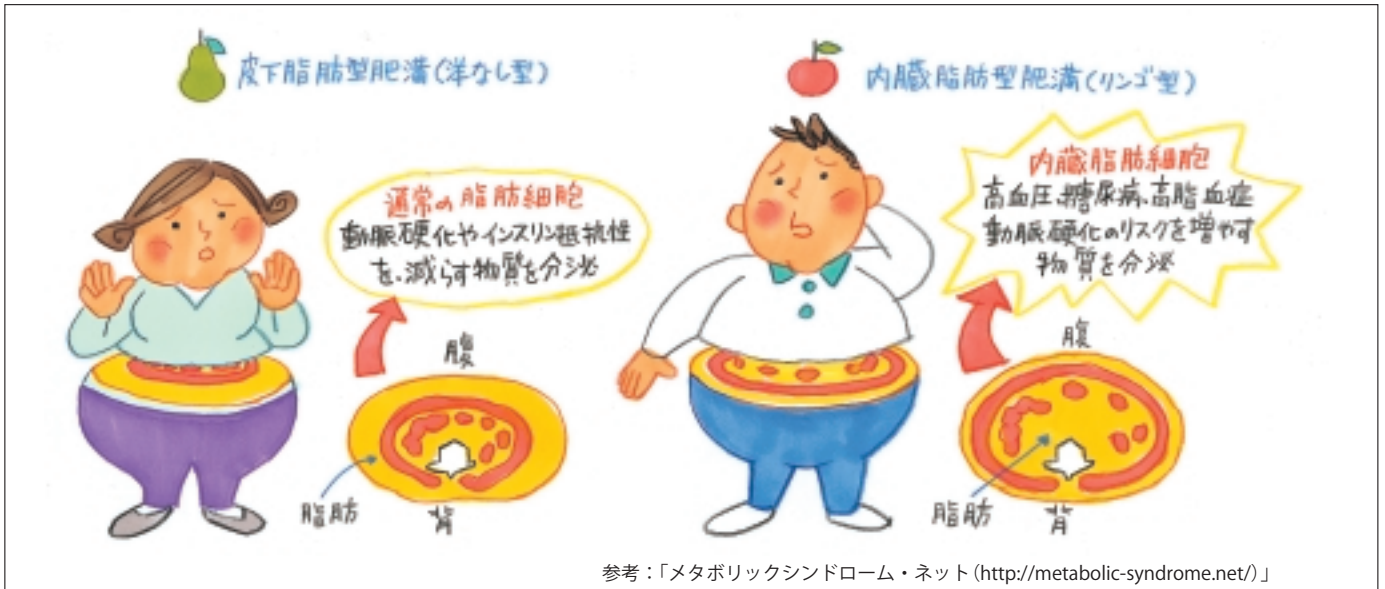
私が班長として行った厚生労働省の研究で、心筋梗塞、脳梗塞を起こした人のバックグラウンドを調べると、コレステロールを除いても中性脂肪、高血糖、高血圧が重なっている人は、それぞれの程度は低くてもリスクが極めて高いことがわかりました。

これはマルチプルリスクファクター症候群といわれるもので、アメリカでこれに肥満が重なっている人を「死の四重奏」と呼んだ人がいます。厚生労働省は2001年から4つのファクターのある人、つまり死の四重奏を対象に労災予防給付をスタートさせました。世界的に見てもメタボリックシンドロームの予防医学は画期的なことですが、残念ながらこの制度はあまり知名度がなくてなかなか広がっていません。

国際的にも、マルチプルリスクファクター症候群はどういうものがキープレーヤーかというディスカッションが続いてきました。WHOは一時期インシュリン抵抗性をキープレーヤーとして、それで診断基準を作っていました。

**吉川** リーブンの提唱したものに近いものですか。

**松澤** そうです。それと一方ではアメリカのNCEP (National Cholesterol Education Program) のコミッティが、マルチプルリスク



ファクター症候群の診断基準を作ろうとしました。NCEPのメタボリックシンドロームというのは、ウエストサイズをキーとして入れたわけです。BMIではとても管理できない、日本的に腹部肥満を重視してウエストを基準に判定すれば早い時期に管理できるということで、ウエストと中性脂肪、HDLコレステロール、血糖、血圧の5つの内3つあれば該当するということを決めました。

その2つが世界的に発表されたのですが、一貫性がなかったため、一昨年から統一しようという動きが出てきました。そして、インスリン抵抗性は重要だが一番上流ではないので、それをやめて腹部肥満、つまりウエストが必須になりました。それが2005年4月です。

日本でも8学会合同で世界の情報も入れながら日本の診断基準を検討してきました。基本的コンセプトとして、日本では内臓脂肪型肥満を基準にするが、外国にも合わせ内臓脂肪のメーカーとしてウエストを採用し、それが基準を超えることを必須項目としていくつかマルチプルに重なる状態をメタボリックシンドロームとするというコンセンサスを得ました。

**吉川** サロゲートエンドポイント<sup>(※2)</sup>みたいなものですか。

**松澤** そうです。これを過大評価して論議があるわけですが、ウエストはあくまでもアバウトなものです。男性はわりあい内臓脂肪と平行しますが、女性は基本的に皮下脂肪が多くバリエーションが大きいです。内臓脂肪100cm<sup>2</sup>にあたるウエストが女性90cm、男性85cmになるわけです。

検診でいくつかの異常が見つかった人は、キープレーヤーとして内臓脂肪があるということ認識する必要があります。ウエストが基準を超えていて、ウエストを減らしたら3つとも減る可能性の強い人を選びだすというのが今回の診断基準です。

**吉川** 日本での糖尿病の実態は患者数740万人、予



備軍は1300万人以上とも言われていますが、予備軍は治療の対象外です。糖尿病予備軍であっても、血圧もコレステロール値も、中性脂肪も少し高い人はウエストを測って、基準を超えていたなら運動や食事の指導を始めるといいということです。

**松澤** そうです、内臓脂肪の溜まっている人がそれを減らすことで、すべてが解決するとは言えませんが、他の数値もある程度解決する可能性がありますが、しかも、いちばん大きなメトリックは心筋梗塞や脳梗塞のリスクもある程度減るといことです。

新たな病気を作ったのではなく、いくつかの異常の重なりを1つの病気として考えて上流をコントロールする、自分で管理して医師もそれをフォローする、そうすることで糖尿病や心筋梗塞はある程度上げ止まりになると期待しています。

**吉川** コレステロールにしても、血圧にしてもいい薬が出て管理しやすくなりました。それなのに心筋梗塞や脳卒が増えているというバックグラウンドがあります。メタボリックシンドロームに気をつけて予防のためにそのあたりから注意しなければいけないということでしょうか。

**松澤** そうです、内臓脂肪というのは糖尿病、高脂血症、高血圧の上流にありますので、そこを抑えたら3つともよくなる可能性があります。もちろん、それぞれに対して体質を持った人が内臓脂肪によって強く出ているということがあって、内臓脂肪を管理しても異常として残る場合があります。それに対しては薬での治療が必要です。見せかけの一つ一つを薬で正常化しても十分でないということを理解してほしいですね。

内臓脂肪は3つの司令塔であるとともにそれ自体で血管病を引き起こすメカニズムがあります。内臓脂肪がたまっているといわれた人は、少なくとも運動や食事によって生活を改善するモチベーションを高めてくださいということですね。

## 効果の高い毎日の運動療法

### 継続的な対策が生活習慣病の予防につながる

**吉川** ところでメタボリックシンドロームを適切に表現する日本語はないのですか。

**松澤** これについても委員会でも長くディスカッションしました。代謝症候群と訳せるかどうかということですが、もともとの語源はいろいろあります。リーベンが発表した「シンドロームX」が、いちばん有名な語源です。ただ、すでに、狭心症があるのに冠動脈狭窄のない病気として「シンドロームX」という別の病態があると循環器のテキストに載っていて、それと区別するために「メタボリックシンドロームX」と言うようになったのですが、そのうちにこのXが取れてしまったという流れがあります。

しかし代謝のみではない、最終的に循環器の問題が出てくるので適切でないということになり、そこでいろいろいるところでカタカナのまま使うようになりました。厚生省は今、(内臓脂肪症候群)とカッコ付けで書いてます。結果的に国民に与える印象としては「メタボリックシンドローム」のほうが浸透が早かったようです。

**吉川** 改善のために食事や運動療法が大切だと言われましたが、いちばん効果をあげる対策はどんなものですか。

**松澤** 食事療法は全体の脂肪を減らすのに効果的です。内臓脂肪を特異的に下げるためには毎日の定期的な運動を加えることが必要です。筋肉と内臓脂肪の

間にエネルギー交換があるため、筋肉が増え体重は減らなくても内臓脂肪は減ります。

対象になるのは働き盛りの男性が多いのですが、その人たちの大きな問題は運動する機会が少ないことです。最近、女性は積極的によく運動しますが、働き盛りの男性にいかん工夫して運動させるかが課題です。国民栄養調査で男性は30代から60代にかけてずっと肥満が増えていっているのに、女性は減ってきています。私も毎日40分から1時間、3年くらいエアロバイクを続けています。フィットネスに行けない人でも、家庭や職場で日常生活の運動の中に組み込んでいくことが課題です。

**吉川** 肥満や軽い糖尿病の人に食事運動療法をスクール形式でやると、3カ月くらいで効果が出て体重が減って血糖値も下がります。しかしもつのは6カ月ほどで、1年経つと三元の木阿弥ということが多くあります。したがって日常生活の中でできることが大切だと思います。今までは体重しか見ていなかったのですが、そ





**松澤 佐次 プロフィール**

昭和41年大阪大学医学部卒業、42年同大学医学部第二内科学教室に入局、研究に従事。昭和52年米国カリフォルニア大学に留学、63年より大阪大学医学部講師（内科学第二）、平成3年に同教授に就任、平成12年から14年3月まで大阪大学医学部附属病院院長を務める。15年4月大阪大学名誉教授、財団法人住友病院院長に就任、現在に至る。主な役職：日本肥満学会理事長、国際動脈硬化化学会アジア太平洋地区連合会長、国際肥満学会副会長、アジアオセアニア肥満学会会長。その他にエルウィン・フォン・ベルツ賞、日本肥満学会賞、国際肥満学会 Willendorf 賞など国内外の受賞多数、また平成18年秋にはメタボリックシンドロームの診断基準策定などの功績により紫綬褒章を受章。

**松澤** 内臓脂肪の量を簡易的に測定する装置を開発中ですが、それで診断精度が高くなるかもしれない。あるいはそれプラス血中マーカーとかで判定していることになるかもしれません。今、私たちが候補にしているのは、アディポネクチンの測定です。低く出た人はマルチプルリスクファクター症候群の頻度が高いし血管障害のリスクも高い、そういうものをマーカー

**吉川** 今後についてですが、たとえば内臓脂肪の溜まりやすい人とそうでない人は遺伝子で決まっているのかどうかということや、また溜まっても心筋梗塞や動脈硬化を起こしやすいかどうか、そのようなより重点的に、集中して対策をすることが将来的に可能になるでしょうか。

の時には内臓脂肪も減っているのですか。  
**松澤** 内臓脂肪の減少はCTでもはっきり出ます。メタボリックシンドロームは、食事運動療法をやればアウトカムが出やすい人が対象になっているので、今までより長く続く可能性があります。ウエストは減ると認識しやすいのでそれだけで動機づけになります。長続きする一つの方法になるのではないかと、国としてもそれに対して予算をつけているので、ブームの一時期だけでなく永続的に医師も指導してほしいと思います。

**肥満研究こぼれ話**

大阪大学で肥満研究を始めた当時、私たちは脂肪組織をもっと正確に分析しないとものと言えないということで、なんとか脂肪量を正確に計測する方法はないかと考えました。なけなしの研究費50万円でTOTOにお願いして大きな水槽を作ってもらって、肥満の人を入れてアルキメデスの原理で脂肪量を量ろうとしたこともあります。これは正確なものではありませんでした。

その頃からちょうどCTスキャンが普及し始めて、脂肪組織のX線透過率は他の組織と異なるというところに着目して、輪切りにすれば脂肪量をはかれるのではないかとその方法論を開発、1983年に「International Journal of Obesity」に世界で初めて発表しました。

その後、180キロくらいの人を無理にCTに押し込んだら装置が壊れてしまって、大阪大学の放射線科では肥満の分析は出入り差し止めになりました。ちょうどその頃、箕面市民病院に大型のCTが導入されたことから、その後はほとんどここでお願いするようになりました。箕面市民病院のレントゲン技師の吉積さんは、その後脂肪組織のCTスキャンの世界的な専門家になり、論文も数多く発表しています。

とするものと組み合わせれば、もっとハイリスクな人を拾うことができるようになります。アディポネクチンを上げる治療薬についても開発研究が進んでいます。これから治療の選択肢として出てくると思います。  
**吉川** ともあれ、メジャーを身近に置いてたえず腹囲を測って健康管理に役立てる、過食を慎んで日々運動に心掛けることが、健康寿命を長くすることにつながるという話だと思えます。  
本日はお忙しい中、長時間にわたりありがとうございました。



- ※1 リーブンの提唱した診断基準  
1988年にスタンフォード大学のリーブン（Reaven）が、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高VLDL（高トリグリセライド血症）、低HDLコレステロール血症、高血圧を併せ持つものが動脈硬化を起こしやすいと提唱し、それは『シンドロームX』と呼ばれた。
- ※2 サロゲートエンドポイント <暫定的エンドポイント>  
治療行為に対する評価を短期間で行うための暫定的な評価指標。（血圧や血糖値、腫瘍サイズなど）