メタボリックドミノと先制医療

伊藤 裕

Key words precision medicine (精密医療), 先制医療, メタボリックドミノ, メモリー, エピゲノム

はじめに—メタボリックドミノと NCDs (non-communicable diseases : 非感染性疾患) 医療

著者は、2003年、生活習慣病の成因、進展とその合併症の発症、患者予後に関して、「メタボリックドミノ」という臨床概念を提唱した(図1)¹⁾。すなわち、過食、運動不足等の生活習慣の揺らぎが肥満、インスリン抵抗性を引き起こし、これらが共通の原因となり、血圧上昇、耐糖能異常、脂質異常が生じる。この病態の重積が「メタボリックシンドローム」であるが、全体の流れからみると、上流に位置する。未だ糖尿病は発症していないが、動脈硬化症は進展していく。インスリン分泌不全より、糖尿病が発症するのはドミノの中流であり、腎機能障害、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)が起こってくる。CKDは腎不全のみならず、脳血管障害のリスクとなり、この関係は心腎連関と呼ばれている。すなわち、メタボリックドミノは、

臓器連関及び病態進展の時間経過を含む概念である。この概念を提唱した当時、がんは、これらの流れとは独立的なものとして捉えられていたが、今日では、肥満や糖尿病に好発するがんが知られ、がんも含め、これら全ての病態は、非感染性疾患(non-communicable diseases : NCDs)といわれている。

2015年の世界の死亡原因の上位10位のうち、6疾患までがNCDsに属する疾患であり、また、高所得国では、死亡要因の上位10位のうち、1つを除いてNCDsが占め、世界全体の死亡原因の70%はNCDsとなっている。

1. 精密医療 (precision medicine) と 先制医療 (pre-emptive medicine)

2015年、米国前大統領のオバマ氏は、precision medicine (日本語では「精密医療」と訳されることが多い)の推進を唱えた。Precision medicineは、個人の遺伝子や環境、生活スタイル

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 14. Metabolic domino and pre-emptive medicine.

Hiroshi Itoh : Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Keio University, School of Medicine, Japan.

本講演は、平成30年4月15日(日)京都市・京都市勤業館(みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

図1 メタボリックドミノと Non-Communicable Diseases (NCDs)

ルのバリエーションに注目し、個別医療を深化・徹底させるために、ゲノム解析、IT (information technology)/デバイス開発利用、AI (artificial intelligence) によるビッグデータ処理の三種の神器により、これまでとは全く異なる医療アプローチを展開しようとするものである。

このようななか、現在、NCDs医療においてパラダイムシフトが起こっている(表1)。従来、NCDs医療は心血管リスクの層別化を中心に進められてきた。すなわち、集団の統計データにより、注目する集団のなかでどの程度の人が心血管イベントを起こすのか、起こすリスクの低い集団は何なのかを予測するものであった。また、大規模臨床試験においては、背景が完全に同一である2群で異なる治療を施し、どちらの治療が優れていたかという点が検証された。つまり、集団全体として、どの治療法をとることが発症率を低下させるという点を課題としてお

り、個々人は、個性を持たない、平均的で仮想的な存在として扱われてきた。現在、個別の医療が注目されるようになり、ようやく、個人個人での疾患発症の予想、個人個人における最適な治療法の選択が目指されるようになってきた。ここでは、あくまで実体として存在する一個人が意識されている。すなわち、従来は、リスク管理による集団の防衛が目的の「集団の医学」であったのが、今日では、「私はどうなるのか？」という患者の切実な問いに答えようとする「個の医学」が目指されている。

先制医療 (pre-emptive medicine) は、著者の恩師である京都大学元総長 井村裕夫先生が2011年に提唱された医療概念であり、precision medicineに時間の要素を取り入れたものである。すなわち、一個人における臓器機能・構造の変調を超早期に検出し、介入・対応する医療である。

表1 NCDs 医療のパラダイムシフト

従来のNCDs 医療：平均的なヒト（仮想）集団の医学
心血管リスクの層別化 集団の統計データで予測： How many out of a population will develop CVD? Identify low risk subjects 均一集団をランダムに二分化し治療法を比較 2群間の発症率を単純に比較： Which treatment will reduce the events as a whole?
今後のNCDs 医療：一個人（実体）個の医学
個別の医療 個人の心血管病発症の予想： Who and When someone will develop CVD? 個人に有益な治療法の予測： Which treatment is suited for me?

例えば、最近では、いつでもどこでも血糖の動きを非侵襲的に評価できるデバイスが開発された。この機器を用いることで、従来、あまり意識されなかった血糖値の急峻な動き、いわゆる「血糖値スパイク」と一般に呼ばれるような変動も個々人で観察・把握できるようになった。我々は、日本人剖検・手術サンプルをもとに、肥満・糖尿病における膵臓ランゲルハンス島β細胞の経時的变化の日米比較を発表した。欧米人では、肥満に伴い、β細胞量は増加し、一部の人では、その増加が減少に転じることで糖尿病を発症する。日本人では、肥満に伴うβ細胞量の増加はほとんど認められず、β細胞量の減少が最初から起こることで糖尿病を発症する²⁾。すなわち、日本人と欧米人では、糖尿病発症の時期が異なり、糖尿病の発症早期の検出には人種差を考慮する必要がある。

また、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」（日本腎臓学会，2018年）では、eGFR（estimated glomerular filtration rate）及びアルブミン尿の値が将来の腎機能悪化の独立したマーカーになるとされている。しかし、これら2つの現時点の情報からだけでは、個々人の将来のCKD増悪を予想することは極めて困難である。我々は、慶應義塾大学病院で蓄積された糖尿病性腎症に関するデータをもとに、経時的情報が

ら、患者個人の将来腎予後の予測を行えないかと考え、当院を受診した2型糖尿病患者のうち、半年に2回以上のeGFR検査を継続的に3年以上行い、ベースライン2年間の平均eGFRが60以上の患者2,533名について、平均9年間のフォローのなかで、ベースラインからのeGFRの半減をエンドポイントとして解析を行った。患者から得られる多くのeGFRの検査値を平滑化し、1年間eGFRの低下率を半年毎に算出し、予後の解析を行った結果、たとえ一度でも低下率が10%程度であることが観察されれば、その後、10%程度の人で腎機能悪化が認められることが観察された³⁾。このように、現時点までのデータ変動を将来の疾病発症の兆しとして読み取り、超早期に介入・対応するというのが先制医療の考え方である。

2. NCDsの先制医療

我が国では、食塩摂取量の高さを反映し、高血圧症が極めて重要な疾患であった。そのため、高血圧医療は世界トップレベルであり、家庭血圧計の普及、自動血圧計での評価が進んでおり、血圧の評価も、診察室血圧より家庭血圧が優先されている。このように、白衣性高血圧、早朝高血圧、仮面高血圧、non-dipper等のさまざまな高血圧の病態とその予後の関係が明らかにされており、これはデバイスによる精密医療の典型である。最近注目されているSPRINT研究では、日本のデバイスが用いられ、その結果、アメリカでは、高血圧の基準が130/80 mmHgに引き下げられ、議論を呼んでいる。また、毎心拍における血圧を測定できるウェアラブルデバイスも開発されつつある。そのようななかで、血圧変動性という新たな指標が認識されるようになり、その意義が注目されている。血圧の絶対値のみならず、その変動性（来院時血圧変動、日間変動も含む）も独立した予後規定因子となる可能性が考えられている。今後、血圧

図2 NCDsの先制医療における腸の意義：肥満関連腸炎 (obesity-associated gut inflammation)

(Kawano Y, et al : Cell Metab, 2016)

腸管での炎症が抑制された遺伝子改変マウスでは、高脂肪食により肥満になっても、脂肪組織における炎症が認められず、インスリン抵抗性が起こらなかった。

変動性の増大は、高血圧発症の早期検出における有望なマーカーとしての役割が期待される。

メタボリックシンドロームの病態において、内臓脂肪の蓄積は中心的な意義を有する。なぜ肥満が生活習慣病の重積を起こすかに関しては、2003年、脂肪細胞の大型化に伴って脂肪組織で炎症が起こることが、いわゆる、悪玉脂肪ホルモンの分泌を惹起し、疾患発症につながることが示されたものの、なぜ内臓脂肪にのみ炎症が起こるのかは長らく謎であったが、我々はその答えの1つを解明した⁴⁾。“食べること”は、異物が体内に侵入する可能性のある危険なプロセスであり、そのため、腸管では免疫系が発達している。我々は、過食に伴い、腸管でも炎症が起こるのではないかと仮説を立てた。

実際、マウスに高脂肪食を2カ月投与すると、

内臓脂肪が蓄積し炎症が起こる前に、腸管に炎症細胞が浸潤していた。また、高脂肪食を与えると、内臓脂肪の蓄積、炎症が生じる前に、小腸や大腸の短縮、盲腸重量の低下がみられ、腸炎が発症していた。これらの事実から、我々は、高カロリー食の摂取に伴い、まず腸管で炎症が起こり、その炎症が腸内細菌の偏倚、バリア機能障害を起こすことで、内臓脂肪の炎症、非アルコール性肝疾患が生じる可能性を明らかにした。遺伝子改変動物を用いて、内臓脂肪が蓄積しても腸管に炎症が起きないように遺伝子操作しておくと、メタボリックシンドロームの病態は起こらなかった。つまり、メタボリックシンドロームは腸から始まる。我々は、この病態を「肥満関連腸炎-obesity-associated gut inflammation」とし、ヒトにおける意義を現在検討中であるが、NCDsの先制医療において、腸の果たす意義は大きいと考える(図2)。

1人のヒトにおける腸内細菌の種類は1,000以上、総重量は約1 kgに及ぶといわれている。腸内細菌は、指紋のように、個人によって千差万別であり、分娩出産時に母親とのファーストコンタクトにより感染すると考えられている。現在、腸内細菌は、がんやアレルギー疾患、肥満・糖尿病、さらには神経精神疾患等の広範な疾患に関係していると考えられている。それは、食事成分を腸内細菌が代謝し、その代謝産物、例えば、短鎖脂肪酸等が消化管より吸収され、血液循環を介し、ホルモンのように、脂肪細胞等の末梢臓器の受容体に作用する、あるいは神経そのものに作用することで、脳に作用するためである。

我が国では、百寿者(センチナリアン：100歳以上の方)の人数が爆発的に増加し、現在6万人以上に達しており、その数・増加率ともに世界最高である。また、110歳以上の超百寿者、スーパーセンチナリアンの方も全国で146名おられる。慶應義塾大学百寿総合研究センターでは、これらの方々とコンタクトを持ち、現在、

センチナリアン、スーパーセンチナリアンの腸内細菌を検討しており、これらの方では、腸内細菌叢に特徴的な変化があることが認められている。腸内細菌の遺伝子数は、我々の遺伝子の百倍以上であり、腸内細菌と共生関係にある我々は、その遺伝子の力を上手く利用している。我々の遺伝背景を考える際、腸内細菌のゲノム情報の重要性は今後ますます高まり、腸内細菌由来の代謝産物は、先制医療における有望なバイオマーカーになると考えられる。

3. 先制医療と“臓器の記憶”

先制医療においては、時間の概念が極めて重要であるが、時間は「記憶」の存在があってはじめて意識されるものである。臨床の場において、“cardiometabolic memory—循環代謝記憶”という現象が観察されている⁵⁾。これは、2つの治療介入効果を比較する数多くの大規模臨床試験において、試験期間終了後も、一方の治療法の優越性が長期間持続する現象を指す。つまり、一定期間施された“良い治療”のスイートメモリーが体に残る可能性がある。1型糖尿病患者に対する血糖降下の標準治療と強化治療を比較したDCCT/EDIC試験においても、10年間の試験期間中、強化治療群の方が心血管リスク等のイベントは抑制されたが、同試験終了後、両群の血糖コントロールレベルに差がなくなったにもかかわらず、その後7年間、両群のイベント発生の差は持続した。この現象は、グルコースメモリー（血糖記憶）、レガシーエフェクト（遺産効果）と呼ばれている。

我々は、高血圧の先制医療を目指している。高血圧の実験モデル動物である、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（spontaneously hypertensive rats stroke prone : SHR-SP）において、高血圧発症時期、あるいは高血圧の状態になった直後に、一時的にレニン・アンジオテンシン系を抑制することにより、その後、治療を中止

しても高血圧の発症が抑制され、また、高血圧が退行することを観察した⁶⁾。さらに、これら動物実験の結果は、臨床においても、ある程度実証された。共同研究者JuliusのTROPHY研究では、正常高値血圧患者にアンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker : ARB）を2年間投与しておく、その後、投与を中止しても高血圧の発症が有意に抑制された。我々が実施したSTAR CAST試験では、初診の軽症高血圧患者にARBあるいはカルシウム拮抗薬を1年間投与し、高血圧を治療すると、その後、投与を中止しても、ARB投与群の方が、長期間高血圧の再発が有意に抑制されることが報告された⁷⁾。このような基礎的・臨床的な観察は、治療の記憶が存在することを示している。

また、我々は“悪い記憶”として、高塩分摂取の記憶、「塩分メモリー」を検討した。SHR-SPでは、高血圧発症時期に高塩分食を与えると、血圧はさらに上昇し、この高血圧の増悪は、普通食に戻しても持続した。また、腎機能が悪い、高塩分食で高血圧となるDahl食塩感受性高血圧ラットにおいても、高塩分食により生じた高血圧は、普通食に戻しても持続した。我々は、この塩分メモリーがどの臓器に格納されているのかを検討するため、ナトリウムハンドリングの中心臓器である腎臓に注目し、その移植実験を行った。一時的に高食塩食を与えられて高血圧になったラットの腎臓と、正常食を与えられた正常血圧のラットの腎臓を入れ替えた結果、正常血圧ラットの腎臓を移植された高血圧ラットの血圧は正常化した。一方、塩分メモリーのある高血圧ラットの腎臓を移植されたラットの血圧は上昇した。つまり、塩分メモリーは腎臓のなかにあり、しかも、そのメモリーは移植可能であること⁸⁾、書き込み・学習・消去・忘却も可能であることが示された。

我々は、このような生体のメモリーを“臓器の記憶”と呼んでいる⁹⁾。臓器の記憶は、臓器へのストレスに対し、ストレス応答反応が起こ

臓器の記憶

図3 臓器のストレスに対する構造・機能リモデリングと「臓器の記憶」

り、臓器の構造・機能がリモデリングされ、その結果、同じストレスが発生しても、その反応性が変わる現象と考える（図3）。

先制医療では、このような“臓器の記憶”を変えることができるかが重要である。そこで、我々は塩分メモリーが消去されるかを検討した。Dahlラットに高塩分食を一時的に与えると高血圧になり、その後、普通食に戻しても血圧は高いままであり、塩分メモリーが形成される。この塩分メモリーが形成される時期にのみ、各種降圧薬を投与した。その結果、ARBとカルシウム拮抗薬の両者を投与し、メモリーが形成される時期の血圧の上昇と腎臓のレニン・アンジオテンシン系を抑制することで、塩分メモリーは完全に消去された⁸⁾。このように、臓器の記憶を活かした先制医療も考えられる。

我々は、“臓器の記憶”の分子機序に関して、エピゲノム制御に注目している。

一時的な刺激によって形成されたDNA (deoxyribonucleic acid) やヒストンのエピゲノム修飾は、刺激が終息した後も長期間保持され

るため、まさに記憶現象を引き起こす機序の1つであると我々は考えている。例えば、CKDや糖尿病性腎症において、一時的な刺激はTGF- β (transforming growth factor- β) 等の成長因子、サイトカインの分泌を変化させ、その結果、KLF4やSirtuin 1等の転写因子、エピゲノム修飾因子が変化し、腎機能の関わる遺伝子のエピゲノム修飾を起こし、長期的な腎臓の構造・機能変化が生じ、記憶を形成すると考えられる^{10,11)}。

食事療法は、肥満対策として重要であり、慢性的なカロリー制限は、サルも含めて生体の寿命を延ばすことが知られている。一方、断食や一時的な絶食は、別の機序で代謝環境に影響を及ぼすと考えられる。我々は、一時的な絶食がその後の肥満抵抗性の体質を作ることを動物実験で確認した。すなわち、マウスにおいて、3日間の絶食とその後4日間の再摂食を4回繰り返すと、その間の総摂食量は自由摂食群と変わらないが、その後、高脂肪食を与えて肥満にすると、体重の増加が対照群に比べて有意に抑制された。我々は、この現象を「絶食メモリー」

表2 先制医療の実現に向けて

1. スクリーニング基盤
ハイリスク群に対する高感度検査の実施体制の整備
2. 診断
各種オーム解析に基づく血液・尿検体で測定可能な新規バイオマーカーの複数探索とその医療実装
新しい機能的画像診断法の開発
ウェアラブルデバイスを駆使した血圧・血糖等の24時間に亘るビッグデータの取得とそのパターン認識・数理的処理
3. 治療
早期間歇介入による治癒，“疾患耐性”体質の獲得：ゴールデンタイムになされる集中介入の残存効果（エピゲノム操作）の応用を目指した医療介入

と呼んでいる。そのメカニズムとして、絶食の際に一時的に上昇するケトン体に注目している。ケトン体は、短鎖脂肪酸の一種であり、また、エピゲノム作用を有することが知られている。

先制医療は、超早期に体の変調を捉え、適切に介入するものであるが、生体のストレス反応は、時間の流れとともに刻々と変化し、さまざまな臓器で“臓器の記憶”が作られていくため、この“臓器の記憶”を最適に操作することが重

要であると思われる。

まとめ

井村裕夫先生は「ライフコース・ヘルスケア」という考えを提唱されている。受精後周産期において、エピゲノム修飾を介して遺伝子のプログラミングがなされる。この間、つまり、“最初の1,000日間—first 1,000 days”の重要性が最近注目されている。そのプログラムの破綻により、疾患が発症する。その変化を早期に検出することが先制医療であり、その実施には、乳幼児期ケアや教育、検診等の社会体制の整備及び普及も重要である。

以上、ここまでで述べた先制医療の実現に向けた要点を表2にまとめておく。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：伊藤 裕；報酬（SBIファーマ、ニプロ）、講演料（MSD、塩野義製薬、第一三共、大正富山医薬品、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム）、研究費・助成金（興和、塩野義製薬、日本イーライリリー、ノバルティスファーマ）、寄附金（アボットジャパン、MSD、小野薬品工業、協和発酵キリン、サノフィ、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、持田製薬）

文献

- 1) 伊藤 裕：メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—。日本臨床 61 : 1837–1843, 2003.
- 2) Kou K, et al : Change in β -Cell Mass in Japanese Nondiabetic Obese Individuals. J Clin Endocrinol Metab 98 : 3724–3730, 2013.
- 3) Nojima J, et al : One-year eGFR decline rate is a good predictor of prognosis of renal failure in patients with type 2 diabetes. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 93 : 746–754, 2017.
- 4) Kawano Y, et al : Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. Cell Metab 24 : 295–310, 2016.
- 5) Itoh H, et al : Clinical significance of 'cardiometabolic memory' : a systematic review of randomized controlled trials. Hypertens Res 6 : 526–534, 2017.
- 6) Ishiguro K, et al : "Pulse" treatment with high-dose angiotensin blocker reverses renal arteriolar hypertrophy and regresses hypertension. Hypertension 53 : 83–89, 2009.
- 7) Sasamura H, et al : Feasibility of regression of hypertension using contemporary antihypertensive agents. Am J Hypertens 26 : 1381–1388, 2013.
- 8) Oguchi H, et al : Renal arteriolar injury by salt intake contributes to salt memory for the development of hypertension. Hypertension 64 : 784–791, 2014.
- 9) Itoh H, et al : Organ memory : a key principle for understanding pathophysiology of hypertension and non-communicable diseases. Hypertens Res, 2018 (in press).
- 10) Hasegawa K, et al : Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. Nat Med 19 : 1496–1504, 2013.
- 11) Hayashi K, et al : KLF4-dependent epigenetic remodeling modulates podocyte phenotypes and attenuates proteinuria. J Clin Invest 124 : 2523–2537, 2014.