

《総説》

摂取抑制物質、抗肥満用サプリメント及び抗肥満薬について

山本 勝彦* 山中 克己**

はじめに

最近のサプリメントブームに乗って、その愛用者が増加しつつある一方、健康被害を訴えるケースも増加しつつある。その原因は、消費者の無知及び供給者の経済的利益追求の行き過ぎによることが多い。サプリメントは、米国でいち早く取り入れられ、日常での保健意識の高揚と健康管理をより充実させ、疾病に罹患しないようにすることが医療費節減に繋がるという効果を狙ったものである。

貿易の自由化の中で米国からの強い要望もあって、わが国においても2001年から「保健機能食品制度」が発足した。¹⁾ 確かに国内において以前より安全性は高まったが、市場は広域化されつつあり、消費者は一定の店舗を拠点に販売する従来型の安定供給者に加えて、通信販売や外国からの製品をインターネットで直接、かつ自由に入手できるようになった。その結果、輸入サプリメントで、新制度導入以後も死傷者が出ているのが現状である。すなわち、通信販売、インターネットおよび口コミ販売シェアは、不安定な販売拠点多く、行政による監視が出来ない無法地帯状になっている。この点を踏まえて、厚生労働省は消費者に安易に無責任な販売形態に手を出さないように忠告している。

最近わが国では、ギンコール酸を含むイチョウ葉²⁾ やスギ花粉を食材とした健康食品によるアレルギー発症被害、³⁾ アマメシバによる肺機能障害（閉塞性気管支炎を含む）、⁴⁾ ピロリジジンアルカロイドを含むシンフィツム（コ

ンフリー製品）による肝障害⁵⁾ などの事例が発生している。米国では、中枢興奮性のエフェドリンアルカロイドを含む「エフェドラ」がダイエット用サプリメントとして販売され、多数の健康被害者（脳及び心臓血管障害）が発生し発売中止の措置がとられた。⁶⁾ 厚生労働省は米国での被害者数を報道しなかったが、民間のインターネット情報は、100名以上の死者が発生したと報じた。⁷⁾ また、カナダにおいても60件の被害と1名の死亡の発生が報じられた。⁸⁾ 国内では2002年の夏以来の5年間で、中国製ダイエット食品の服用者の健康障害事例が相次いで発生した。入院、通院、体調不良発生数796名、うち肝機能障害276名、甲状腺機能障害52名、その他468名の被害者が厚生労働省に報告され、一連の商品で4名の死者が発生した。⁹⁾ 健康被害原因の特定はできなかったが、容器に「減肥」と効能が表示されているものが多く、中枢興奮薬のフェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、マジンドール及びシブトラミン、新陳代謝を促進する甲状腺ホルモン剤などが含まれていた。^{10~13)} これらの薬物が検出されたものは、わが国では薬事法違反（「無承認医薬品」の無許可販売）である。

国家から使用許可を得て正規に使用された医薬品であれば、不慮の事態が生じたときは薬害として発売者や行政の責任が法的に認められ、保障など消費者救済措置がとられる。行政監視のできないサプリメントや無承認薬品では、責任は買い手にあると言う域を脱していない。この点を考慮すれば、「保健機能食

*名古屋学芸大学 短期大学部
**名古屋学芸大学 管理栄養学部

品制度」は販売者と行政が共同責任を取る薬事行政と同様の保障形態を一応は有しているが、今のところ被害訴訟事例はないので明言はし難い。

このようにサプリメントによる健康被害が、抗肥満用サプリメント使用者に多く起る要因を探るために、肥満と深い関係のある生体内の食物摂食調節機構における摂食調節物質、抗肥満薬ならびにサプリメントから検出された抗肥満薬について検討した。

I 食欲調節機構

本節では、抗肥満薬の薬理作用の原理は①減食、②エネルギー消費の増強あるいは③その両方であると考えられる。先ず①減食を達成するために必要な摂食調節機構を理解し、摂食を促進または抑制する生理活性物質の作用機序と、②のエネルギー代謝促進機構における肥満治療薬の作用機序を理解すること、さらに、摂食調節機構における生理活性物質の抗肥満薬への応用の可能性について検討することとした。

1. 中枢性の摂食調節機構

中枢における摂食調節は、主に視床下部を中心に行われる。以前は満腹中枢及び摂食中枢が存在するといわれていたが、近年、視床下部において多数の神経ペプチドが関係した摂食調節作用の存在することが解明されてきた。¹⁴⁾

(1) 摂食亢進系の作用物質

ニューロペプチド Y (NPY)、アグーチ関連タンパク質 (AgRP)、メラニン凝集ホルモン (MCH)、オレキシン、ガラニン、ノルアドレナリン (NAd)、アナンダマイド (カンナビノイド受容体に作用し至福感を誘起する物質) などが摂食亢進作用を示す。

①ニューロペプチド Y (NPY)

NPY は36個のアミノ酸残基からなる5種のタイプがあり、中枢神経系、特に視床下

部、弓状核、室傍核及び視交叉上核で発現する。視床下部において絶食の際に増加し摂食後正常化する。特に、NPY は炭水化物の摂食作用を増す。視床下部の NPY の発現する弓状核にはレプチン受容体が存在し、末梢の脂肪細胞から分泌されるレプチンで食欲抑制に働き、血中グルコース濃度の低下やオレキシンによって食用欲が増進される。また、レプチン受容体はインスリンによって抑制される。その他に胃において発現するグレリンも摂食促進を支援する。

〔コメント〕 NPY アンタゴニスト (NPY 阻害剤) の開発が進み、治験実施中である¹⁵⁾ [治験薬名称: S-2367 (食欲抑制型 /NPY 受容体機構系)]。¹⁶⁾

②アグーチ関連タンパク質 (AgRP)

現段階ではマウスの研究レベルだが、全身的に発生する131または132個のアミノ酸からなるタンパク質で、エネルギー代謝や摂食に関する抑制受容体: メラノコルチン受容体 (MCI-R ~ MC4-R の4種) を遮断して肥満を起こす。人では MC4-R が知られていると言う。

③オレキシン

A (33個のアミノ酸から成る) と B (28個のアミノ酸から成る) のサブタイプがある。視床下部の NPY 受容体に単独または NPY を介して作用し、摂食作用を示す。

④メラニン凝集ホルモン (MCH)

MCH は、19個のアミノ酸から成るペプチドで2種のタイプがあり、腹内側核、弓状核、室傍核を含めた脳内の広範囲で産生され、MCH 受容体に作用して食欲を亢進させ、エネルギー代謝を抑制するので肥満の原因の一つとなる。

〔コメント〕 この肥満作用を抑制する MCH 抑制薬の開発が期待されている。ペプチドなので内服では消化酵素による分解、注射では血液脳関門を経て脳内に MCH 阻害物質を送り込むなどハードルは高い。しかし、

MCHに対するアンタゴニスト（拮抗物質）の開発は有効と思われる。

⑤ガラニンと GALP (galanin-like peptide : ガラニン様ペプチド)

ガラニンは30個のアミノ酸からなり、弓状核、室傍核を含む脳内、及び消化管で発現する。3種のガラニン受容体 (GalR1~3) がある。

- i) GalR1: 視床下部、中脳、脳幹、胃、十二指腸に発現する。
- ii) GalR2: 視床下部、海馬、脳幹に発現する。

NPY と共同作用して摂食を亢進する。

[コメント] 本項目①から⑤では食欲抑制という観点から、動物実験では抗体を用いての作用抑制実験を試みている。しかし、ヒトの臨床治療では注射などの外部からの投与は危険である。各受容体まで安全に送り込める可逆的拮抗性のある受容体アンタゴニストの開発が期待される。

(2) 摂食抑制系の作用物質

プロピオメラノコルチン(POMC)、CART(cocaine- and amphetamine-regulated transcript)、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)、ニューロペプチド B (NPB)、ニューロペプチド W (NPW)、セロトニン (5-HT: 5-ヒドキシトリプタミン)、ヒスタミン、ノルアドレナリン (NAd)、ニューロメジン (NMU) などが摂食抑制作用を示す。

①プロピオメラノコルチン (POMC)、 α -メラニン細胞刺激ホルモン (α -MSH)

POMC は241個のアミノ酸残基から成るタンパク質で、副腎皮質刺激ホルモン、 α -MSH、 β -MSH、 γ -MSH などの共通する前駆物質である。下垂体前葉、弓状核、延髄室傍核などに発現し、POMC ニューロンはレプチン受容体とインスリン受容体を発現

している。両受容体は摂食抑制作用に働く。

[コメント] ①及び③は、副腎皮質ホルモン系と密接に繋がっているので、抗肥満薬としての応用は難しい。

②CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript)

CART は116個のアミノ酸から成るタンパク質で、視床下部、大脳前頭皮質、中脳などに発現し、摂食抑制をする。

③コルチコトロピン放出ホルモン (CRH)

CRH は41個のアミノ酸から成るペプチドで、摂食抑制、不安や抑うつ亢進、熱産生作用を持つ。

④ニューロペプチド B (NPB)、ニューロペプチド W (NPW)

両物質は共に23個のアミノ酸残基から成り、視床下部に発現し、摂食抑制作用を持つ。

⑤セロトニン (5-HT: 5-ヒドキシトリプタミン)

セロトニンは脳内に広く存在し、摂食抑制作用を示す。POMC と CART ニューロンを活性化する。

[コメント] すでに、セロトニン再取り込み阻害薬として、抗うつ剤に応用されている。その副作用に食欲抑制作用がある。

⑥ヒスタミン

ヒスタミンニューロンは視床下部にあり、 H_1 受容体を介して摂食抑制作用を示す。この摂食抑制作用はレプチンが関与しているらしい。

[コメント] アレルギー物質であって薬には向かない。

⑦ノルアドレナリン (NAd: 日本薬局方名をノルエピネフリンと言う)

脳内のノルアドレナリン作動神経は青斑核や延髄室傍核に局在し、視床下部に投射している(達している)。そこには3つの受容体がある。

- i) $\alpha 2$ 受容体: 視床下部と脊髄に投射し、摂食亢進をしている。

ii) アドレナリン α_1 受容体および β 受容体
 α_1 受容体は室傍核に、 β 受容体は外側野にあり、摂食抑制作用をする。

〔コメント〕 後述のアドレナリン β_3 受容体とも関連するが、すでに使用されている医薬品であり、NAd は強力な血圧上昇作用があり、専ら注射剤として緊急の心臓循環器系機能低下の手当てに使用される。抗肥満薬には向かない。

⑧ニューロメジン (NMU)

NMU は25個のアミノ酸から成り、弓状核、内側隆起、延髄孤束核に発現し、摂食抑制と、体温上昇、自発運動量の増加、酸素消費量増加と言うエネルギー消費を亢進する。

〔コメント〕 ②、④及び⑧はまだ基礎的な研究段階にある。

2. 末梢性の摂食調節機構

末梢の摂食調節は、消化管や脂肪細胞から多数の神経ペプチドが産生・分泌され、複雑に相互に促進及び抑制的に摂食調節に作用している。また、迷走神経では、消化中の食物が胃を伸展させたり消化管内に入ると、この刺激が求心神経路を介して延髄孤束核に伝わり、シナプスを代えて視床下部に情報が伝わって摂食調節が行なわれる。¹⁴⁾

末梢性起因の脳内への作用物質は、脳内で産生する物質よりも応用性は高いが、生物学的利用率の低下の問題はある。末梢からの投与では内服は可能だが、ペプチドの投与は注射になろう。

(1) 摂食亢進系の作用物質

i) 血液を介して中枢に作用する機構

主に胃で産生されるグレリン、また、血液中の遊離の脂肪酸 (FFA)、空腹時の血液中のグルコース濃度の低下などが摂食中枢に作用して食欲を起こす。

①グレリン

グレリンは胃に最も多く発現し、また、

視床下部にも発現する。28個のアミノ酸から成り、成長ホルモンの分泌を促し、摂取亢進体重増加作用を示す。

〔コメント〕 NPY、オレキシンとの関係から、グレリンのみの対応では手薄である。

②グルコース及び脂肪酸濃度低下

グルコース感受性ニューロンは、グルコース濃度低下と遊離の脂肪酸 (FFA) 濃度上昇で活性化し、迷走神経を介して視床下部などを介して摂取亢進作用を示す。

③遊離の脂肪酸濃度上昇： 上記の通り。

(2) 摂食抑制系の活性物質

i) 血液を介して中枢に作用する機構

①レプチン

レプチンは167個のアミノ酸から成るタンパク質で、視床下部のレプチン受容器に作用して摂食抑制及び熱産生亢進作用をする。その経路には、NPY、AgRP (摂食亢進)、POMC、CART (摂食抑制) 等が介在する。肥満者では、高レプチン血症を呈し、レプチン抵抗性と言う概念が提唱されている (肥満者はレプチンの作用が効かないと言うことを示唆している)。

〔コメント〕 血中レプチン濃度の高いヒトには抗肥満作用は抵抗性が強く無効であるが、低い人は体重減量効果があると言う。¹⁵⁾ まだ肥満症に達していないヒトのその後の肥満化に対する予防薬としての可能性もある。

②グルコース濃度上昇

グルコース受容ニューロンは視床下部などに存在し、グルコース濃度上昇で活動性亢進、FFA 濃度上昇で活動性の低下を起こし、また、グルコース受容ニューロンは、レプチン受容体を有し摂食抑制作用を持つ。

③インスリン

インスリンは膵臓の β 細胞から分泌され、筋肉、肝臓、組織などのインスリン受容体を介して摂食抑制を起こす。

〔コメント〕 すでに糖尿病治療薬として使

用されている。

及び腹腔内投与で摂食抑制した
と言う。

ii) 求心性迷走神経を介して中枢に作用する
機構

[コメント] ②及び③は、現在研究段階で
ある。

①コレシストキニン (CCK)

④グルカゴン

小腸上部粘膜 (I 細胞) がアミノ酸や脂
肪酸の刺激で、分泌させる低分子 (アミノ
酸数 4、8、12個) や大分子 (アミノ酸数
33、39、58個) のものがある。迷走神経を
介して中枢へ伝達され摂食抑制に働く。

膵臓の α 細胞から分泌され、肝求心性迷
走神経を抑制して摂食抑制に働く。

[コメント] 現在、コレシストキニンアゴ
ニスト (コレシストキニン様
作用薬) の開発が進み、治験
実施中である。¹⁵⁾

[コメント] インスリンに拮抗する血糖上
昇ホルモンであり、高血糖を
起こす危険性がある。

②ペプチド YY (PYY)

iii) 視床下部に発現する物質

PYY は下部腸管と直腸の粘膜細胞で分泌
され、POMC ニューロンの Y2 受容体や弓
状核にあるグレリンで活性化される迷走神
経を介して摂食抑制作用をする。

①プロラクチン放出ペプチド (PrRP)

PrRp は31個のアミノ酸から成り、視床下
部から見つけられ、当初はプロラクチン分
泌促進作用が報告された。また、摂食量と
体重の低下及び酸素消費量を増加させる。

③ GLP-1 (glucagon like peptide-1)、オキシ
ントモデュリン (OXM)

[コメント] 下垂体のプロラクチン (乳腺
を刺激して、乳汁分泌を促進
するホルモン) の分泌を促進
させるが、授乳の問題があり
抗肥満薬には向かない。

* 1 : GLP-1 : GLP-1はアミノ酸や脂肪
酸の流入で、下部小腸から分泌
されるペプチドで、作用機序は
明確でないが摂食抑制作用に関
与する。

* 2 : OXM : 動物実験では、脳室内

図 1 には、末梢系の摂食調節物質の主なも
のの中核への伝達経路を示した。

摂食亢進及び抑制物質がどのように相互に
影響し合っているかは今後の研究を待たねば

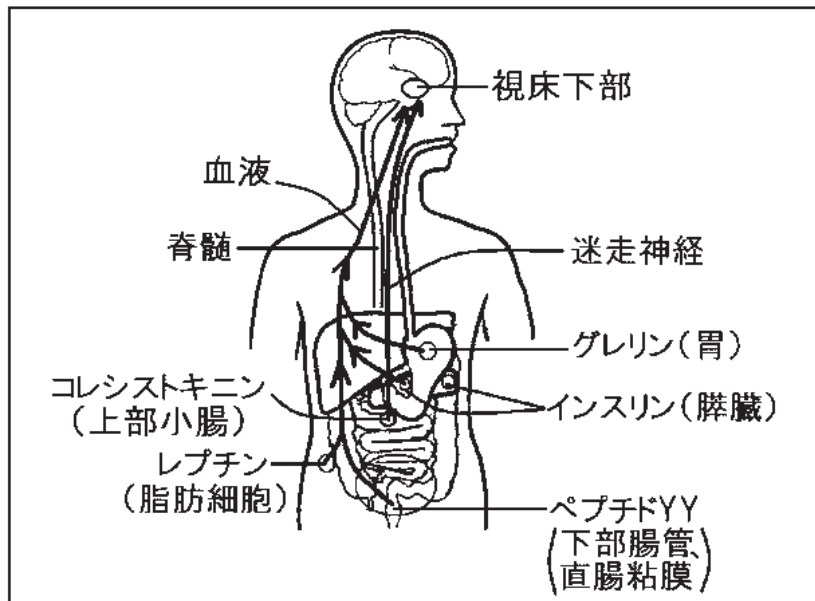


図 1 末梢性摂食調節物質の分泌と刺激伝達系

ならない。野生動物では摂食調節は厳密に行われており、肥満は通常起きない。ヒトでは嗜好、経験、要求などで大脳連合野が肥大化し、視床下部や末梢での調節系を上位中枢からのシグナルが野生動物のような自然的、かつ基本的調節機構を凌駕して肥満を起こす。肥満者は、満腹中でも目の前に美味しそうな食べ物があると「別腹」と称して手が出てしまう。「美味しい食べ物」の摂食は、視床下部外の大脳基底核や辺縁系に存在するカンナビノイド受容体が重要な役割を果たしている。カンナビノイド受容体が「美味しい食べ物」で感覚的に（経験的）刺激されると摂食は亢進し、NPYやAgRPは抑制される。また、カンナビノイド系は食事時の快感の発生に関与している。アナンドマイドはカンナビノイド受容体作動薬（アゴニスト）の一つであり、仏教の高僧の名「阿難陀（アーナンダ：サンスクリット語で『喜び』を意味する）」に語源を持つもので極楽（天竺）行き物質の謂れがある。カンナビノイド受容体アンタゴニスト（Rimonabant：SR141716）は、現在世界的に治験が試みられていると言う。^{15, 16)}

II 抗肥満薬

前記 I の摂食調節機構では、抗肥満薬の薬理学的理解を深め、体内で産生される摂食調節物質が肥満の治療に現在応用されているか、将来の可能性を探る意味でも必要として紹介した。

その結果、数種類の摂食促進ペプチドのアンタゴニスト及び摂食抑制物質のアゴニストの医薬品としての開発が進み、治験段階に入っている。¹⁵⁾

摂食調節機構は基本的には、食欲を調節してカロリーの摂取を抑制することにあるから、食習慣上快適とは言い難い。やはり代謝を促進するようなカロリー消費法のほうが受け入れやすいと言えよう。抗肥満薬として実用化されているのは食欲を抑制するアドレナリン $\alpha 1$ 受容体作用薬系のマジンドール及びその関連化合物のみである。

1. 抗肥満薬

表1には現在世界で使用されているか、開発されつつある抗肥満薬を示した。¹⁷⁾ その種類及び数は少なく、薬物による肥満の治療体系が確立できていないことが伺える。また、図2には化学的合成の食欲抑制薬の化学構造を示した。

図2中のメタンフェタミンは覚せい剤として乱用の取締り対象で有名な「ヒロポン（商品名）」である。このものは、覚醒作用が強力であり、第二次大戦中、日本軍兵士の夜間訓練に「戦力増強剤」として使用された。終戦後、帰還した兵士の覚せい剤中毒対策が問題となった。現在も世界中で非合法に製造販売されていて、特殊団体の地下資金源獲得の手段となっている。メタンフェタミンは、覚醒作用のほかに、摂食中枢を抑制するので抗肥満作用もあるが、わが国では抗肥満薬としては認められていない。

(1) 食欲抑制薬 ¹⁸⁾

①マジンドール

【薬理作用】 視床下部にある食欲中枢（満腹中枢、摂食中枢）への直接作用及び神経終末におけるノルエピネフリン（NE：日本薬局方登録名でノルアドレナリンと同一薬物）、ドパミン（DA）、セロトニン（5-HT）を介して満腹中枢を亢進し、食欲を抑制する。また、交感神経 β_3 受容体にも作用し、褐色脂肪細胞を刺激して白色脂肪細胞の脂肪燃焼を促進させる。

【日本の事情】

マジンドールは、わが国で許可されている唯一の抗肥満薬である。¹⁹⁾ 満薬のマジンドールは全シナプス部位のNAAd再取り込みを抑制しNAAdの摂食抑制作用を強める。

②保険適用条件：

食事、運動療法の効果が不十分な高度肥満症に適應する。

肥満度の条件：

表1 抗肥満薬

食欲抑制薬	熱産生亢進作用薬	中枢性摂食調節物質	消化吸収阻害薬
セロトニン系 フェンフルラミン フェンテルミン マジンドール ジブトラミン	β -アドレナリン受容体促進剤 エフェドリン カフェイン	タンパク、ペプチド系 レプチン NPY PYY CBI-R拮抗薬	リパーゼ阻害剤 オルリスタット オレスタ

NPY: Neuropeptide Y, Peptide YY: 小腸から分泌される食欲中枢抑制物質

CBI-R拮抗薬: カンナビノイド受容体拮抗薬

(斉藤 康、2006)¹⁷⁾

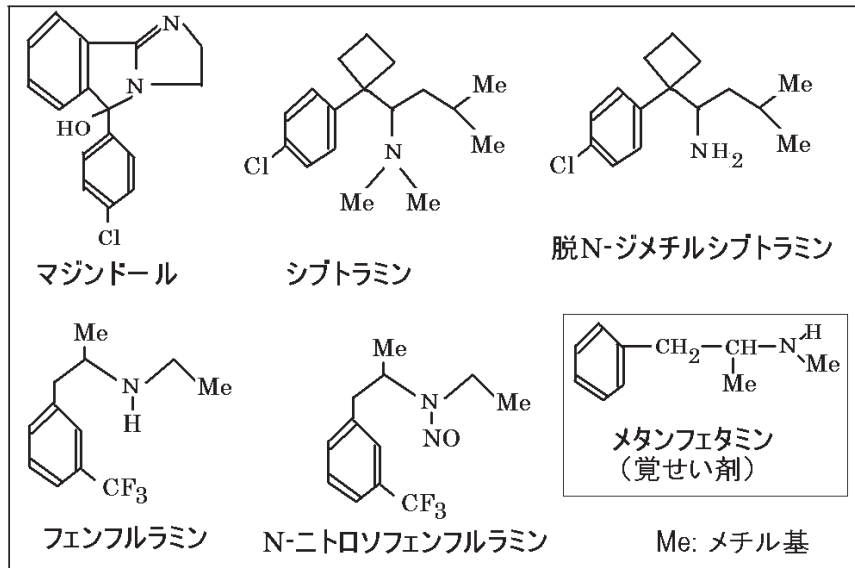


図2 合成抗肥満薬の化学構造

+70%以上またはBMIが35以上とする。

肥満度(増減分)

$$= (\text{自己体重} - \text{標準体重}) \div \text{標準体重} \times 100$$

標準体重:

$$\text{標準体重} = (\text{身長: m})^2 \times 22$$

BMI (body mass index):

$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / (\text{身長: m})^2$$

標準BMI: 22~24.9

BMIが35以上の日本人は0.2%であり、西欧諸国に比べて比率が小さい。

◎BMIの国際基準適応の人種的不整合性

日本人のMS危険因子: 肥満、喫煙、糖尿病、高血圧、高脂血症のうち糖尿病と肥満は正の相関にあり、日本人はBMIがそれほど高くな

くても糖尿病を発症しやすい。BMIが25以上の頻度は32%であるが、諸外国のヒトのBMI 30以上に相当すると言う。

②フェンフルラミン

【薬理作用】セロトニン作動性神経終末でのセロトニン放出促進と再取り込み阻害により脳内セロトニンの作用を強め、食欲減退をおこし肥満症を改善する。

①セロトニン: 摂食行動については視床下部の摂食中枢に参与し、セロトニンの減少で食欲が亢進し増加で食欲抑制を示す。

【副作用】下痢、口渇、運動失調、抑うつ、不眠、頻脈、動悸、いらだちなどが知られている。

③厚生労働省の見解: フェンフルラミ

ン及びN-ニトロソフェンフルラミンの肝障害性は不明であるが、健康障害性の観点から規制する。また、ニトロソ体は発がんの危険性がある。

③諸外国：新しい抗肥満薬として世界的には一時承認されたが、フェンテルミンとの併用で心臓弁膜症を誘発したことから、1997年に発売中止となった。

③シブトラミン

【薬理作用】 脳内でのモノアミン（ノルアドレナリン：NA、セロトニン：5-HT、ドパミン：DA）の再取り込みを抑制してその作用を高める。ただし、NAや5-HTなどに対して分泌促進作用が無いので、嗜好性（習慣性）や依存性が少ない。交感神経 β_3 受容体にも作用し熱産生促進作用による抗肥満作用を有する。

①a)米国：1997年FDAが認可し、治験が実施されている。一方、心臓障害で死者が出ていることで米国消費者団体から使用禁止の措置がとられるように陳情がなされている。

【副作用】 MAO阻害薬により、当該薬物の分解が抑制されるので、心拍増強、血圧上昇などに注意する。

MAO阻害薬：イソニアジド（抗結核薬）、セレゲリン（パーキンソン病治療薬）などがある。

〔コメント〕 現在治験を実施中である〔治験薬名称：塩酸シブトラミン水和物（食欲抑制型/SNRI系（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害系）〕。¹⁶⁾

④カンナビノイド受容体系作用薬

【薬理作用】 視床下部、大脳辺縁系などに分布するカンナビノイド（CBI）受容体に対する阻害剤である。CBIは嗜好性の高い美食摂取に関わる受容体で、注目されている（前述）。

(2) ペプチドホルモン

①レプチン（前述： 前述のI節、末梢性摂食抑制物質参照）

(3) 消化管に作用する薬物

①糖吸収阻害薬： アルカボース（ α -グルコシダーゼ阻害薬）

糖尿病の治療にすでに使用されているもので、腸管における麦芽糖、蔗糖などの α 1-4結合の加水分解を抑制し、グルコース、果糖の吸収を抑制する。

②脂質吸収阻害薬： オルリスタット（リパーゼ阻害薬）

膵リパーゼの脂肪分解を抑制し、脂肪の消化を抑制し吸収を抑制する。

【副作用】 脂肪便、頻回の下痢、下着を汚すことがある。

〔コメント〕 現在、治験実施中である〔治験薬名称： オルリスタット及びセチリスタット（消化吸収阻害型/膵リパーゼ阻害系）〕。¹⁶⁾

(4) 代謝促進剤（熱代謝）

① β_3 受容体刺激剤

【アドレナリン β_3 受容体】

発熱システムの活性中心となる部位であり、褐色脂肪組織は、交感神経支配によって寒冷から臓器を守り、脂肪を燃焼してエネルギーを放出する。また、褐色脂肪細胞は頸部周辺及び脇の下のみが存在し、老化とともに減少する。アドレナリン β_3 受容体を刺激し、 β_1 及び β_2 作用が少なく、選択的に褐色脂肪を活性化させ、白色脂肪から脂肪を受け取り、燃焼を促進させる β_3 受容体刺激物質が1984年Archらにより発見された。

この活性物質は皮下脂肪よりも内臓脂肪に多く発現する、褐色脂肪で発現し白色脂肪からの脂肪分解を促進する。 β_3 受容体変質と肥満の遺伝子的因子とは関係があると考えられている。図3に β_3 受容体の作用機能を示した。図3においては、

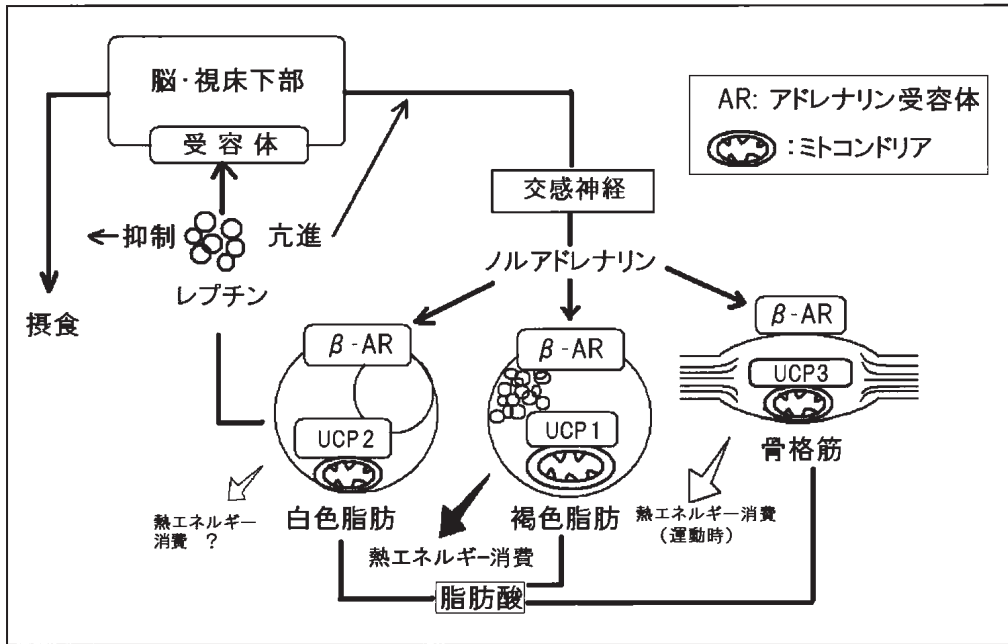


図3 視床下部-交感神経-β受容体 (β-AR) 系における脂肪分解とUCPとの関係
文献²⁰⁾ p65より引用改変

レプチン摂食抑制効果及びはβ₃受容器に作用しない。

【薬理作用】 褐色脂肪細胞のβ₃受容体の刺激で、ミトコンドリア内膜においてUCP (uncoupling protein: 脱共役タンパク質) を交感神経性に刺激し熱産生を活性化する。その種類は3種見つけられている。

- ① UCP-1: 褐色脂肪組織
- ② UCP-2: 骨格筋、白色脂肪細胞など
- ③ UCP-3: 骨格筋に存在し、運動によって筋肉中のUCPが増加し、脂肪の消費を高めること、また、アドレナリンβ₁(心拍数増加、心臓収縮)、β₂(血管拡張、気管支拡張、解糖促進)作用が少なく理想的な抗肥満薬として注目されている。

UCPはミトコンドリアにおいて、酸化リン酸化反応を脱共役させることにより、ATPを生産しないで、そのエネルギーを熱として散逸させる作用を持っている。発熱は主としてβ₃受容体にアゴニストが作動して、褐色脂肪細胞のUCP-1の活性化で発生する。また、白色細胞に作用して脂肪を褐色細胞と筋肉細胞に送って燃焼させる。²⁰⁾

【コメント】 最近の知見では、理論的には抗肥満薬への応用が期待されたが、体重を減量するだけのパワー不足という評価もあるが、¹⁵⁾ 治験薬情報では、β₃受容体作動性の抗肥満薬が2社共同開発で治験(治験薬名称: KRP-204)に付されている。¹⁶⁾

②甲状腺ホルモン:
基礎代謝促進作用はあるが、減量目的には使用しない。

【副作用】 発熱、動悸(ドキドキ感)、脈拍増加、不整脈、ふるえ、不眠、頭痛、めまい、発汗、いらいら感、不安感、食欲不振、吐き気、体重減少、発疹、かゆみ があることがある。

③エフェドリン
【薬理作用】 アドレナリンα(α₁:血管収縮、瞳孔散大)、β(β₁:心拍数増加、心臓収縮、β₂:気管支拡張作用)受容体に作用し、交感神経興奮作用を示す。食欲減退作用、熱産生促進作用がある。日本では抗肥満薬としては承認されていない。

漢方薬: マオウ(防風通聖散:エフェ

表2 ダイエット茶などに混入が報告された医薬品成分

分類	医薬品成分	入手方法	副作用
緩下作用のある生薬	センナ（葉、粉末） ダイオウ	① ②	電解質異常、流早産
中枢性食欲抑制薬	フェンフルラミン シブトラミン（メリディア） マジンドール	④ ④ ③、④	冠状血管障害、依存性 頭痛、睡眠障害、依存性 頭痛、睡眠障害、依存性
エフェドリン類	麻黄 ブソイドエフェドリン フェニールプロパノールアミン	②	不安、幻覚、中枢興奮、 心臓障害、依存性など
利尿薬	フロセミド ウワウルシ	③ ①	電解質異常、脱水症状 電解質異常、 ヒドロキノン有害作用
脂肪吸収阻害剤	オルリスタット	④	下痢
甲状腺ホルモン	乾燥甲状腺 チロキシン	③	バセドウ病様症状、 精神病様症状

入手方法：①：市販医薬品 ②：個人輸入サプリメント ③：医療用医薬品
④：個人輸入医薬品

(米島隆一、2007)¹⁸⁾

ドリン含有)

【副作用】 血圧上昇、心拍数増加、気管支
拡張作用がある。

なお、冒頭で述べた米国に於けるエ
フェドラアルカロイドによる健康障
害について、詳しい報道を厚生省が
控えたのは、エフェドラの使用目的
が抗肥満を目的とした用途よりも、
中枢興奮薬の代替・覚せい剤（street
drug）として、薬物のエフェドリン
が中枢興奮作用を増強する目的で追
加使用された事例と、単なる抗肥満
サプリメント（天然型）として使用
された事例との区別ができない背景
があったと推察される。⁶⁾

（5）脂肪酸合成阻害剤

①フィブラート類

肝における脂肪酸合成系を阻害する（高
TG血症治療薬：リポタンパクリパーゼ
LPLを活性化し、VLDL、LDLの血中濃度
を低下）。

〔コメント〕 最近、フィブラート類に代わっ
て、イコサペンタエン酸エチル
（EPA：商品名 エパデル）
が血栓予防及び中性脂肪血症

改善薬として使用されつつあ
る。²¹⁾

②スタチン系製剤

肝臓でのHMG-CoA還元酵素を阻害シコ
レステロール合成を抑制する〔高コレステ
ロール血症治療薬（CSE阻害薬）〕。

2. サプリメントから検出された抗肥満薬

（1）ダイエットサプリメントに使用されたこ とのある抗肥満薬の種類

表2にサプリメントから検出された違法の
薬物を示した。

①排便効果を高めて消化吸収を抑制する薬 物

- センナ：生薬として日本薬局方に指定
された排便促進作用のある医薬品であ
るが、茎の部分は食用部分として薬事
法の規制は無い。有効成分はセンノシ
ド類である。
- ダイオウ：日本薬局方に指定された排
便促進作用のある生薬（医薬品）であ
る。有効成分はアントラキノン類のエ
モジン、センノシド類などである。

②特に、抗肥満作用はないが排尿を円滑に し、体内水分の貯留を抑制する薬物

表3 中国産ダイエット食品で検出された医薬品成分

製品名	甲状腺ホルモン	検出率% (検出数 / 検体数)	フェンフルラミン	検出率% (検出数 / 検体数)
御芝堂減肥コウ囊	検出		検出	
サン之素コウ囊	検出		0.01 % 検出	
茶素減肥	検出		0.004% 検出	
茶素こう囊	検出		検出	
蘭樹、LANSHU	—		検出	
思てい消はん健美茶	検出		—	
全調査品 (上段の6検体含む)		36 24/67		52 35/67
	N-ニトロン フェンフルラミン	検出率% (検出数 / 検体数)	シブトラミン	検出率% (検出数 / 検体数)
御芝堂減肥コウ囊	3% 検出		検出	
サン之素コウ囊	3% 検出			
茶素減肥	3% 検出			
茶素こう囊	検出			
蘭樹、LANSHU	検出			
思てい消はん健美茶	—			
全調査品 (上段の6検体含む)		41 27/67		16 11/67
その他の薬品	センナ系薬物 9/67 (13%)	エフェドリン 1/67 (1%)	マジンドール 1/67 (1%)	フェノールフタレイン 1/67 (1%)

(厚生労働省、2007)¹³⁾

a. フロセミド：尿細管（ループ）に作用して利尿作用のある降圧利尿薬で、日本薬局方に収載されている。

b. ウワウルシ：日本薬局方に収載された生薬（泌尿器・排尿改善薬）である。葉の中に防腐作用成分のアルブチン、エラグ酸、収斂性のタンニン酸などが含まれている。

③エネルギー代謝を促進して脂肪の蓄積を抑制する薬物

a. 乾燥甲状腺：薬事法に収載された生物学的製剤である。

b. チロキシシン：日本薬局方に収載された甲状腺ホルモン剤（主成分）である。

(2) 行政検査で検出された抗肥満薬

検出された薬物を表3に示した。すでに前記「2. 摂食抑制系活性物質」の節で解説したが、いずれも食品に混入させて販売すれば薬事法違反となる（薬効は解説済）。

なお、サプリメントによる健康被害につい

ては、医師の治療カルテなどプライバシーの件で詳しい調査のできないことが悔やまれる。すでに解説したが、甲状腺ホルモン、センナ系薬物及びエフェドリンは日本薬局方に掲載された医薬品であるが抗肥満作用は主たる薬効ではない。マジンドールのみ使用制限付きの抗肥満薬である。

フェノールフタレインは、緩下作用があると言う。

考 察

1. 健康増進対策とサプリメント

(1) 医療費節減と健康増進対策

平成17年度における国民の総医療費は約33兆円に上った。そのうち薬剤費の占める比率は約22%（約7兆円）であり、医療の高度化に伴って総医療費は年々3%強上昇している。健康日本21の基本方針は、一次予防を骨子とし疾病発生の予防に置かれ、牽いては医療費の節減に繋がるものとしている。すなわち、

生活習慣病の防止を主眼とし、次の5項目が改善策に盛り込まれている。

- i) 栄養・食生活の改善
- ii) 運動による体力の増強及び維持
- iii) ストレス抵抗性の強化及びストレスの軽減
- iv) 適度のアルコール摂取
- v) 喫煙における個人管理と公衆衛生管理

これらを実行するためには、すべての項目において適当なサポーターの介助が必要である。i) 栄養・食生活のテーマとした場合では、①肥満防止とサプリメント、②肥満解消と薬物治療の面から検討すべきである。疾病に罹る前のサポーターに相当するのがサプリメントと抗肥満薬である。消費者の間では、①と②を混同してしまう認識不足がおこり易い。例えば、平成13年に制定された特定保健用食品（サプリメント）制度の表示では、「…この食用A油は肥満を治すことが出来る…（有効成分：中鎖脂肪酸）」と表示することは出来ないが、「…この食用A油は肥満予防をサポートします…（有効成分：中鎖脂肪酸、ただし多く摂れば肥満が解消されるものではありません。）」程度なら容認される。噛みくだいて言うならば、健康なうちに摂取することが原則ということになる。特定保健用食品は健康維持または増進をサポートする食品であり、決して薬ではない。

苦言を呈するならば、栄養・食生活の改善はあくまで通常のバランスのとれた食品摂取にあり、サプリメントではない。サプリメントは食品産業の一分野で付加価値の高い食品販売で経済利潤を追求する手段という面もある。今後続くと思われる高度医療の限りない発展において、医療費高騰分をサプリメントが補填できるとは考え難い。

(2) 消費者の志向はより薬物的効果を求める

①危ないものには魅力がある

肥満予防用健康食品の愛用者は、もっと「積極的に肥満を解消する旨」を謳ったサプリメントへの要求が深くなる。その結果上記の①及び②においてサプリメントと薬物

治療を入れ替えた要求が生まれる。すなわち、「いわゆる健康食品」のうちでも、わが国の法規制の網の目を潜ってしまう商品、あるいは法的網と網との隙間を狙ったものの誘いに乗ってしまう。このような状況が、現在の健康食品がらみの被害発生となっている。こういう現象は、何もサプリメントの世界だけでなく衣食住の全てに共通する。

②サプリメントは、通常の食料費より金がかかる

医療費は、一般的に健康保険制度によって患者の負担が3割以下に軽減されるが、サプリメントでは全額自己負担となる。毎日、慢性病のように常用すると1ヶ月で数千円から数万円に及ぶ。医療費の方が自己負担では安価に済むこともある。早いこと効果を得たいと願う余り、危険なものに誘われるケースが起きる。

③サプリメントどうしの相互作用が明確でない

この分野の研究は誰が行うか、責任制が明確ではない。通院時に医者からサプリメントを使用しないよう注意されることがある。それは、医療の責任者として注意する義務があるからで、サプリメントは食品とはいえ特殊成分が濃縮されており、絶対に安全であると言う確証はない。特に有効成分を濃縮した場合の不慮の危害の発生を考えるからである。何かあったら「服用を中止してください」などと表示されていても、その何かを保障する責任が販売者には無いのか、今後の問題が残っている。

2. 医療制度における肥満の薬物治療

(1) 医療における抗肥満薬

国民の肥満に関する調査で、2004年において中高年の20～30%がメタボリックシンドローム（MS）の予備群であることが示され、²²⁾ MS症改善対策の最も初期段階の重要なケアとして体重減量が国民に呼びかけられるようになった。しかしダイエットの実施には次のような問題点がある。

①急激な食事量の制限では体重の減少は可

能であるが、体脂肪ばかりでなく筋肉や骨なども減少してしまう。体脂肪と筋肉の減少率はほぼ等しく、体力のバランスを失いやすい。

- ②食事を急速にもとに戻すとリバウンド現象が起きて主に体脂肪だけが増加し、筋肉や骨の回復は遅延する。
特別な厳しい継続的トレーニングと、食事制限を必要とするので、危険なダイエット食品の選択などに手を出しやすい。

(2) 現在の肥満治療と薬物

現在、肥満軽減のみを目的とした薬物治療法は確立していない。糖尿病、高血圧、脂肪、肝、高脂血症、冠動脈疾患、脳血管症、高尿酸血症（痛風）などが合併したときに合併症の治療として、体重減量を基本とした薬物治療が行われている。

実際に、合併症を伴うMS症では医療による保険制度もあって受診しやすさはあるが、生活習慣を半永久的に持続的に改善することは、自己の遺伝的体質を鑑みるとき大変難しいのが実情である。

重度肥満者（BMI ≥ 35 の場合）では食事制限と運動負荷の実施で、マジンドール併用が認められるが、向精神薬に属しメタンフェタミンと同様に薬物依存症、また肺高血圧症を起こしやすいことが海外の使用例から報告されていて、²³⁾ 長期使用は望めない。

日本においては特に肥満専門の臨床医が少ないし、また、育っていない。その理由の第一は重度の肥満患者が少ないこと、安全な抗肥満薬が無いので専門医も育たないといえる。エステティックサロンなどにおいて安易に、秘かにマジンドールの使用されることがあるとすれば危険であり、薬事法や麻薬及び向精神薬取締法などに抵触する場合がある。

日本人は体質的にBMIが30でも糖尿病などの疾病に罹りやすいと言われることから、BMIレベルが30位でも使用できる、安全な抗肥満薬の開発が望まれる。

3. 肥満体質と遺伝子²⁴⁾

摂食亢進作用物質の拮抗薬の開発が試みられている一方、肥満体質の遺伝的解明が進み、日本人は肥満が40~80%の確率で起ることが分かった。また、日本人の肥満に関する遺伝子として β_3 -AR遺伝子、 β_2 -AR遺伝子及びUCP-1遺伝子に分けられる。特に注目されている β_3 -AR遺伝子について述べる。

(1) β_3 -AR受容体

アドレナリン受容体には、 α 型及び β 型受容体があり、 β 型受容体には β_1 -AR (β_1 受容体)、 β_2 -AR (β_2 受容体)及び β_3 -AR (β_3 受容体)が存在する。 β_3 -AR (β_3 受容体)は、白色脂肪細胞の脂肪を褐色脂肪細胞で燃焼させる機能を有する受容体である。その結果、褐色脂肪細胞は冬期に身体を温める電気毛布的效果を有し、また白色脂肪細胞は体外との断熱効果を持つ。冬眠動物はこの機能が発達している。さらに、この発熱機構は日中の活動期よりも、夜間の睡眠中により強く発揮される。この β_3 -AR受容体の遺伝子の働き具合で肥満型と非肥満型のヒトに分けられる。

(2) Trp64Arg 遺伝子

Trp64Argは、 β_3 -AR受容体を支配する遺伝子で、64番目のアミノ酸がトリプトファンからアルギニンに変異したことを表わす変異型 β_3 -AR受容体支配遺伝子である。変異すると、熱産生効率が減少してしまう遺伝子と言われる。それは、特定の塩基性配列(190番目)がTGG(チミン-グアニン-グアニン)からCGG(シトシン-グアニン-グアニン)に変異していることを意味する(1塩基多型という)。1日あたり200kcalの脂肪燃焼効率が低下するが(脂肪に換算すると約22gに相当する:単純に言うと10日で220g脂肪太りする)、主として安静時に起る。すなわち、就寝時に太る体質と言うことになる。

日本人では、約1/3が該当すると言う。将来、遺伝子治療が出来るかも知れない。ちなみに、UCP-1肥満遺伝子の保有者はおよそ1/4と言われる。インターネット市場には、

比較的簡単に遺伝子を検査できるキットが開発・発売されているので、それに呼応して良い抗肥満薬の実用化が待たれる。

まとめ

中枢神経形及び末梢組織における摂取抑制物質、抗肥満用サプリメント及び抗肥満薬の現状を調べた。さらに、抗肥満薬に関して、将来の研究、開発及び薬としての実用化への動向を検討し、また、サプリメントによる健康被害の発生原因を述べた。

現在、有効でかつ安全な抗肥満用サプリメント及び薬物の開発は未だスタートしたばかりであり、有効な抗肥満薬の未開発が医療施患者側のケア体制確立を遅らせていることが分かった。

したがって、将来への改善事項を次のように集約した。

1. サプリメント販売者への監視体制・規制の強化

これまで健康被害を発生させる原因となり、かつ法的監視体制の及ばなかったインターネット販売、通信販売、口コミ販売などに対する監視規制強化を図る必要がある。

2. 中枢及び末梢組織での摂食機構から見た抗肥満薬の開発への期待

これまで、抗肥物質として次のものが薬として開発された。

- ① 摂食中枢機構における食用抑制物質：摂食促進ペプチド NPY 拮抗物質及びカンナビノイド受容体拮抗物質 (Rimonabant)
- ② 末梢組織での脂肪燃焼促進剤： アドレナリン β_3 受容体等のアゴニスト
- ③ 上部小腸由来の摂食抑制作用のあるホルモン： コレシストキニンアゴニスト (CCK)
- ④ 膵臓由来のリパーゼ阻害剤： オルリスタット及びセチリスタット
- ⑤ ノルアドレナリン作動薬： シブトラミン (中枢興奮性摂食抑制薬)

これらの7種のものが治験段階に入っているので実用化が期待される。

3. 抗肥満ケアのための医療体制の改善

肥満のための薬物治療法が確立されていないので、専門医が養成されるまで、手軽にアドバイスを受けられる専門の介助者の養成が必要である。

4. 肥満遺伝子保有者の健康管理

β_3 -AR 受容体を支配する肥満型体質遺伝子の変異型 Trp64Arg 保有者の健康管理体制の強化を図る必要がある。

文 献

- 1) 厚生労働省 医薬局長通知：「保健機能食品制度の創設について」、医薬発第244号、平成13年3月27日
- 2) 国民生活センター発表：「イチョウ葉食品の安全性～アレルギー物質とその他の特有成分について考える～」、平成14年11月25日
- 3) 厚生労働省 食品安全部基準審査課・新開発食品保健対策室：「スギ花粉を含む食品に関する注意喚起について」、平成19年4月27日
- 4) 厚生労働省 医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室通知：「アマメシバの粉末等に係る食品衛生法第4条の2第2項の適用に関する食品安全委員会への食品健康影響評価依頼について」、平成15年8月29日
- 5) 厚生労働省 医薬食品局食品安全部基準審査課：「シンフィツム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品の取扱いについて」、平成16年6月14日
- 6) 厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課長通知：「エフェドリンアルカロイドを含む製品に関する情報について」、医薬監麻発第1015008号、平成14年10月15日
- 7) All About 》健康・医療 TOP 》サプリメント・健康食品：「販売禁止となった“注意！”なサプリを紹介『エフェドラ』に注意」、2004年5月11日
<http://allaout.co.jp/fashion/supplement/closeup/CU20040507A/index.htm>
- 8) Health Canada： “Health Canada requests recall of certain products containing Ephedra/ephedrine”, Advisory, 2002-01, January 9, 2002

- 9) 厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課：「中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）による健康被害事例等」、平成17年7月6日
- 10) 厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課：「中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）に関する調査結果」、平成15年2月12日
- 11) 同上：「医薬品成分が検出された製品リスト」、平成17年6月28日
- 12) 厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課：「ダイエット用食品『天天素（天天素清脂こう囊）』（マジンドール等を含む無承認無許可医薬品）によると疑われる健康被害について」、平成17年5月27日
- 13) 同上：「医薬品成分が検出された製品リスト」、平成19年3月13日
- 14) 下村伊一郎, 松澤佑次 編：メタボリックシンドローム 病態の分子生物学、『12：摂食調節のメカニズム（分担執筆者：上野活昌、中里雅光）』、p128～138（2005年）、南山堂
- 15) 井上修二 著：「知っておきたい薬物療法の展開、肥満症薬」、JAPIC NEWS、No.244、p4～12（2004年）
- 16) IDEEE 治験情報：治験中の肥満薬一覧より、「リモナバン（食欲抑制型/カンナビノイド受容体拮抗系）」、<http://ideee.jp/kusuri.php?k-cate1=6&k-cate2=27&k-id=95&new-old=new>
- 17) 齋藤 康：肥満が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 「抗肥満薬」、日本臨床、64巻、増刊号9、p655～659（2006年）
- 18) 米島隆一：メタボリックシンドローム（Ⅱ）、薬苑、第528号、p27～35（2005年）
- 19) 大内尉義, 伊賀立二 編：疾病と治療、医師・薬剤師のためのマニュアル 改定第5版、p393（2003年）、南江堂
- 20) 齊藤雅之：第124回日本医学会シンポジウム記録集、「肥満の科学 4. エネルギー代謝調節機構-UCPを中心に」、p62～69（2003）
- 21) 薬事ハンドブック、2007：「医薬品小売業界の動向」、p340（2007）、じほう
- 22) 中村保幸：メタボリックシンドロームとわが国の健康政策、日本臨床、64巻、増刊号9、p45（2006）
- 23) 日本医薬品集、p2317～2318（2008）、じほう
- 24) 柳澤輝行：日本薬理学会 市民公開講座「インターネットで入手する薬物の危険性」講演集より、情報源 <http://www.med.tohoku.ac.jp/study-room/13/index.html>、平成15年10月3日

Abstract

Appetite controlling peptides, anti-obesity supplements and anti-obesity drugs

Katsuhiko Yamamoto* and Katsumi Yamanaka**

The current situation of supplements acting as intake inhibitors on the central nervous system and peripheral tissues as well as anti-obesity supplements and anti-obesity drugs was examined.

In addition, we looked at research on the future trends of development and practical use of anti-obesity drugs. Moreover, we describe harmful damage caused by supplement.

Effective, safe anti-obesity supplements and drugs are now in the early stages of development. It is understood that due to the lack of development of effective anti-obesity drugs, there has been a delay in the establishment of a care system for those people with concerns of obesity and currently using medical facilities. Therefore, the following is suggested as possible improvements for the future.

1. A stricter monitoring system and restrictions to suppliers who sell supplements

It is necessary to impose stricter monitoring of internet sales, mail order sales, and word of mouth sales which have until now been the cause of health damage, and the legal system has been insufficient in controlling these types of sales.

2. Expectations for anti-obesity drugs development based on appetite controlling drugs in the central nervous system and peripheral tissues

Until now, the following substances have been developed as anti-obesity drugs.

- ① Appetite suppressants on the central nervous system: Neuropeptide Y antagonist and cannabinoid receptor antagonist (Rimonabant)
- ② Promotion agent of fat combustion in peripheral adipose tissue: an agonist of Adrenaline β_3 receptors
- ③ Appetite suppressive hormone secreted from the upper part of small intestine: Cholecystokinin (CCK)
- ④ Pancreas lipase inhibitor: Orlistat and Cetilistat
- ⑤ Noradrenergic agent: Sibutramine

As the seven types of substances mentioned above are at the clinical trial stage in Japan, their practical use as anti-obesity drugs is expected.

3. Improvement of health care system for anti-obesity healthcare.

As medical treatment for obesity has not yet been established, it is necessary to ensure training of those who have certain knowledge in this field (social workers) so that they are in a position to advise until specialized physicians are trained.

4. Care for obesity gene holder's health

It is necessary to attempt to strengthen the health care system for mutation type holders of Trp64Arg gene that rules adrenalin β_3 receptor.

* Junior College, Nagoya University of Arts and Sciences

** School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences