

スであることも合わせると、レプチンの摂食抑制作用は主にメラノコルチン系を介するが、昇圧作用はメラノコルチン系を介さない経路である可能性が示唆された³⁷⁾。今後レプチンの多彩な作用に関してそれぞれのシグナル伝達系が明らかになれば、レプチンの昇圧作用のみ阻害する薬物が開発でき、肥満に伴う高血圧の治療につながることができると期待できる。

4) レプチンの臨床試験

1) レプチン遺伝子変異による肥満

前述のレプチン欠損家系のうちパキスタンの家

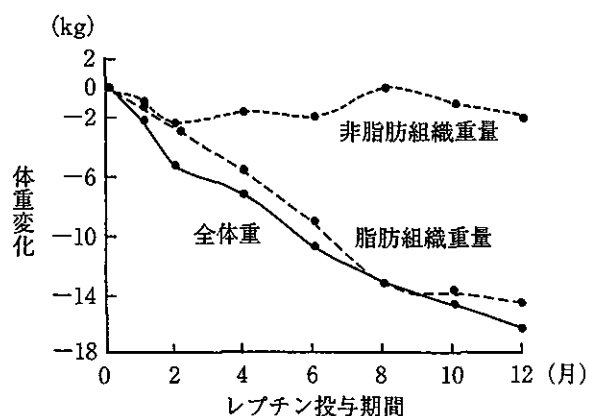


図6 先天性レプチン欠損症におけるレプチン投与期間の体重変化 (文献38より引用)

系を見いだした O'Rahilly らは、同家系の患者に対して非肥満者と同程度の血中濃度に達する低用量のリコンビナントヒトレプチンを投与し、レプチン遺伝子変異により発症するヒト肥満症において、レプチンが摂食量および体重を減少させることを世界で初めて報告した³⁸⁾ (図6)。レプチンによる体重減少では体脂肪量が選択的に減少し、脂肪組織以外の組織重量には変化はなかった。その後、レプチンを欠損する肥満患者に対するレプチン投与例は増加しているが、レプチン欠損による体重増加のみならず、種々神経内分泌・代謝異常や免疫力の低下に対しても効果があるという³⁹⁾。現在までのところ、レプチン投与により明らかな副作用は認められていない。

2) 単純性肥満者におけるレプチン臨床試験

1999年10月にレプチンの発見後はじめて、Heymsfield らにより正常者あるいは単純性肥満者に対するレプチンの臨床試験が施行された (図7)⁴⁰⁾。同試験では、54人の正常者と73人の肥満者を対象に、リコンビナントヒトレプチンの皮下注射による連日投与がなされている。しかしながら、対照群と有意差をもってレプチンの減少効果が認められたのは、血中濃度を正常の20~30倍に上昇する高用量のレプチンを投与した上位2群

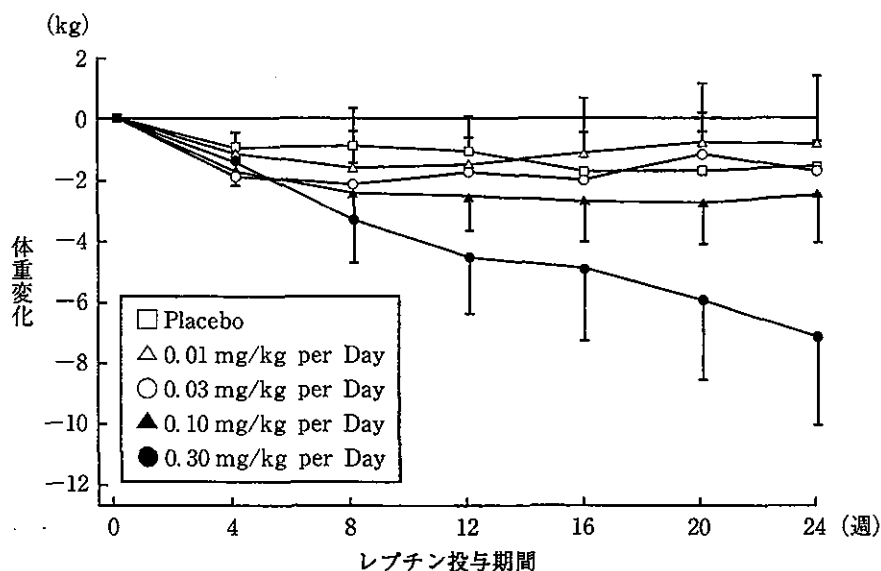


図7 単純性肥満におけるレプチン投与期間の体重変化 (文献40より引用)

の肥満者においてのみであり、生理的濃度の範囲内では減少効果がみられなかった。さらに、平均して減量効果の得られた群においても、試験期間中に体重の増加した者が数名認められ、レプチンに対する反応性は個人により異なることが明らかとなった。また、レプチン欠損症例における低用量のレプチン投与では認められなかった注射部位の炎症反応が、大量のレプチンを投与した群では高頻度に認められ、これが原因でレプチン投与を中断せざるを得ないケースも認められた。以上のように、レプチンに対する単純性肥満の反応性は必ずしも期待通りのものではなく、今後レプチン抵抗性の分子機構の解明が必須であることが示された。

カロリー制限による減量は、単純性肥満や肥満の合併する糖尿病、高血圧症の非薬物療法としての最も重要なものであるが、減量により生じる内分泌・代謝変化にレプチンの減少が関与する可能性がある。例えば、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスを用いた検討により、カロリー制限による降圧効果の少なくとも一部は、レプチンの減少による交感神経活動の低下によることが証明されている。同様に、レプチンの減少がカロリー制限や絶食による減量効果に関与する可能性が指摘されており今後の検討が必要である。

3) 脂肪萎縮性糖尿病

脂肪萎縮性糖尿病は、体脂肪量の著しい減少に伴って、過食、インスリン抵抗性糖尿病、高中性脂肪血症および脂肪肝を呈するまれな病態である。本疾患では、全身の体脂肪量が著しく減少するためにレプチンが低下し、これが脂肪萎縮性糖尿病の代謝異常に関与すると考えられている。Moritaらは脂肪細胞の分化に必須の転写因子であるC/EBPファミリーをはじめとするB-ZIP蛋白質のドミナントネガティブ体A-ZIP蛋白質をaP2プロモーターを用いて脂肪細胞特異的に発現させ全身の脂肪組織がほぼ完全に消失するA-ZIPTgマウスの開発に成功した⁴¹⁾。このA-ZIP/F1マウス脂肪萎縮性糖尿病A-ZIP/F1マウ

スはインスリン抵抗性、高中性脂肪血症、脂肪肝が認められた。良好なインスリン感受性を示す前述のLepTgマウスと交配することにより、肝臓においてレプチンを過剰発現する脂肪萎縮性糖尿病マウス(LepTg/A-ZIPTgマウス)を作製すると、このマウスでは全身の脂肪組織が消失しているにもかかわらず、血中レプチン濃度はレプチン過剰発現トランスジェニックマウスと同程度に上昇しており、A-ZIP/F1マウスで認められる糖脂質代謝異常が改善した⁴¹⁾。同様に、下村らは脂肪萎縮性糖尿病aP2-SREBP-1cマウスを用いて、血中レプチン濃度を対照マウスと同程度に上昇させる低用量のレプチン投与により、aP2-SREBP-1cマウスの糖脂質代謝異常が正常化することを報告している⁴²⁾。以上より、脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの有用性が示唆された。

脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの臨床試験が、米国NIHのOralらにより報告されている⁴³⁾。対象としては、血中レプチン濃度が4 ng/mL以下である15~42歳の9例の脂肪萎縮症(全例が女性)であり、このうち8例は糖尿病を発症していた。体脂肪率が30%の女性において通常認められる血中レプチン濃度に達すると推定される投与量を100%とし、1カ月目50%、2カ月目100%、3・4カ月目200%のリコンビナントヒトレプチンを1日2回に分けて皮下投与された。投与4カ月後には、8例の糖尿病合併症ではHbA_{1c}が平均1.9%低下し、レプチン投与を受けた全症例の平均では、血中中性脂肪濃度は60%、肝臓重量は28%低下した。また、8例の糖尿病発症例では全例で、インスリンや経口血糖降下薬などの抗糖尿病薬は減量または中止された。Petersenらは、上記臨床試験の症例を対象に、標識ブドウ糖を用いた高インスリン正常血糖クランプ試験を行いレプチン投与により肝臓および骨格筋におけるインスリン感受性が改善することを確認した⁴⁴⁾。さらに、標識グリセオールを用いた検討により、脂質代謝の亢進も確認され、肝臓および骨格筋における脂肪含量の著しい減少が認められた。

わが国ではレプチンは未承認の薬剤であるが、京都大学医学部附属病院では、2002年5月より我が国ではじめてレプチンの臨床試験を開始している。対象としては、血中レプチン濃度が男性で3 ng/mL、女性で6 ng/mL未満の低レプチン血症を有する5歳以上の脂肪萎縮症であり、糖尿病、高脂血症、脂肪肝のいずれか一つ以上の代謝異常を有するものである。投与プロトコールは米国における臨床試験に準ずるものであるが、現在投与中のいずれの症例においても著しい治療効果が認められている。

おわりに

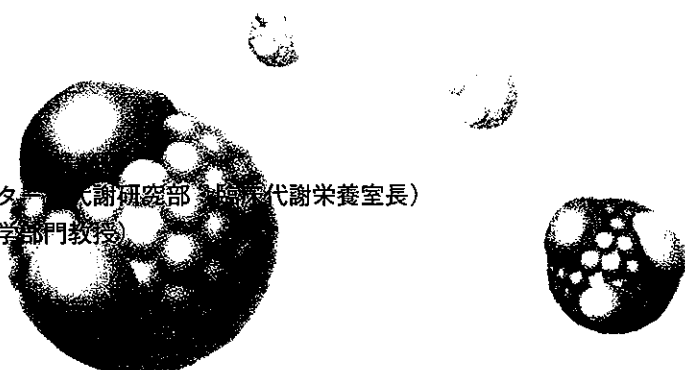
レプチンは発見当初より、強力な摂食抑制エネルギー代謝亢進によるレプチンの強力な体重増加抑制作用が報告され、抗肥満薬としての臨床応用が期待された。レプチン遺伝子変異により発症する肥満や脂肪萎縮性糖尿病では有効性が認められ、減量治療中の肥満患者では、血中レプチン濃度が低いためにレプチンの代謝調節作用が比較的認められやすいと考えられている。しかしながら、日常臨床でよく遭遇するような単純性肥満者では、所謂「レプチン抵抗性」のために必ずしも期待通りの抗肥満効果が得られていない。最近、レプチン抵抗性に関与する有力な候補因子やレプチンによる視床下部ニューロンへの調節機構について報告され、「レプチン抵抗性」解明のための糸口が見えつつある。近い将来、抗肥満創薬としてレプチンの臨床応用を広く実現化するため、更なる詳細なレプチン抵抗性の発症メカニズムが解明されることが期待される。

文 献

- 1) Zhang, Y., et al. : Nature, 372 : 425, 1994.
- 2) Ogawa, Y., et al. : J. Clin. Invest., 96 : 1647, 1995.
- 3) Considine, R. V., et al. : N. Engl. J. Med., 334 : 292, 1996.
- 4) Lee, G. H., et al. : Nature, 379 : 632, 1996.
- 5) Vaisse, C., et al. : Nat. Genet., 14 : 95, 1996.
- 6) Satoh, N., et al. : Neurosci. Lett., 224 : 149, 1997.
- 7) Satoh, N., et al. : Diabetes, 48 : 1787, 1999.
- 8) Satoh, N., et al. : Neurosci. Lett., 19 : 249 : 107, 1998.
- 9) Pinto, S., et al. : Science, 304 : 110, 2004.
- 10) Ogawa, Y., et al. : Diabetes, 48 : 1822, 1999.
- 11) Masuzaki, H., et al. : Diabetes, 48 : 1615, 1999.
- 12) Montague, C. T., et al. : Nature, 387 : 903, 1997.
- 13) Strobel, A., et al. : Nat. Genet., 18 : 213, 1999.
- 14) Clement, K., et al. : Nature, 392 : 398, 1998.
- 15) Schwartz, M. W., et al. : Nat. Med., 2 : 589, 1996.
- 16) El-Hascheimi, K., et al. : J. Clin. Invest., 105 : 1827, 2000.
- 17) Bjorbaek, C., et al. : Endocrinology, 139 : 3485, 1998.
- 18) Hileman, S. M., et al. : Endocrinology, 143 : 775, 2002.
- 19) Nonaka, N., et al. : Brain Res., 1016 : 58, 2004.
- 20) 日高周次, 他 : 日本臨床, 50(3) : 472, 2001.
- 21) Carpenter, L. R., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95 : 6061, 1998.
- 22) Bjorbaek, C., et al. : Mol. Cell, 1 : 619, 1998.
- 23) Bjorbaek, C., et al. : J. Biol. Chem., 274 : 30059, 1999.
- 24) Mori, H., et al. : Nat. Med., 10 : 739, 2004.
- 25) Howard, J. K., et al. : Nat. Med., 10 : 734, 2004.
- 26) Zabolotny, J. M., et al. : Dev. Cell, 2 : 489, 2002.
- 27) Cheng, A., et al. : Dev. Cell, 2 : 489, 2002.
- 28) Ladyman, S. R., et al. : Endocrinology, 145 : 3704, 2004.
- 29) Huszar, D., et al. : Cell, 88 : 131, 1997.
- 30) Yeo, G. S., et al. : Nat. Genet., 20 : 111, 1998.
- 31) Vaisse, C., et al. : Nat. Genet., 20 : 113, 1998.
- 32) Yaswen, L., et al. : Nat. Med., 5 : 1066, 1999.
- 33) Krude, H., et al. : Nat. Genet., 19 : 155, 1998.
- 34) Ollmann, M. M., et al. : Science, 278 : 135, 1997.
- 35) Ebihara, K., et al. : Diabetes, 48 : 2028, 1999.
- 36) Rahmouni, K., et al. : Hypertension, 39 : 486, 2002.
- 37) Aizawa-Abe, M., et al. : J. Clin. Invest., 105 : 1243, 2000.
- 38) Farooqi, I. S., et al. : N. Engl. J. Med., 341 : 879, 1998.
- 39) Farooqi, I. S., et al. : J. Clin. Invest., 110 : 1093,

エネルギー代謝異常と病態

佐藤哲子（国立病院機構京都医療センター・臨床研究センター代謝研究部・臨床代謝栄養室長）
小川佳宏（東京医科歯科大学難治疾患研究所先端分子医科学部門教授）



P o n t

- レプチンは、脂肪組織より分泌されるホルモンであり、主に視床下部に存在するレプチン受容体を介して、強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらし、肥満や体重増加の制御に関与する。
- レプチンの作用の少なくとも一部は、視床下部弓状核において POMC 由来の α -MSH の産生を促進し、視床下部に分布する 4 型メラノコルチン受容体 (MC4-R) を活性化することによることが示されている。
- 肥満と糖尿病を高率に発症する Pima Indian では β 3 アドレナリン受容体の Trp64Arg 変異がきわめて高頻度に存在し、この変異が肥満や糖尿病の発症年齢と相関することが報告されている。日本人ではこの変異を有するとエネルギー消費が低く、減量困難であることが多い。
- 日本人 2 型糖尿病における検討でも、PPAR γ 2Pro12Ala 多型はインスリン感受性に働き、2 型糖尿病発症の抵抗遺伝子として働いている可能性が示されている。

わが国では食生活、ライフスタイルの欧米化に伴い、糖尿病・高脂血症・高血圧などの生活習慣病患者が急増し、その基盤となる肥満が注目されている。肥満はエネルギー摂取とエネルギー消費のバランスが崩れたときに生じるエネルギー代謝異常の最も代表的な病態である。

肥満はエネルギー代謝異常

摂取エネルギーや消費エネルギーのバランスは、主に視床下部の多数の神経ペプチド(表1)で調節され、主に自律神経を介し末梢の臓器にて基礎代謝、褐色脂肪における熱産生、また運動によるエネルギーとして消費される。食欲や嗜好品の違いなど摂取エネルギーには個人差があるが、同じ食事を摂っていても肥満になるヒトとならないヒトがいるようにエネルギー消費にも個人差がある。この個人差は、近年ヒト肥満症例の遺伝子解析により同定された複数の肥満関連遺伝子変異や肥満の体質に関わる遺伝子の多型によって規定される可能性が示されてきている。肥満の程度は、①エネルギー摂取量、②エネルギー消費量、③摂取カロリーの脂肪組織への易蓄積性により規

摂食促進物質	摂食抑制物質	
AgRP	α -MSH	TRH
アナンダマイド	CART	オキシトシン
ガラニン	CRH	ソマトスタチン
グレリン	ウロコルチン	TNF- α
GRH	CCK	ヒスタミン
GH	GLP-1,2	セロトニン
MCH	グルカゴン	
NPY	エンテロスタチン	
ドバミン	インスリン	
オピオイドペプチド	レプチン	
オレキシン	メラノコルチン	
プロラクチン	ニューロメジンU	

表1 エネルギー代謝調節に関わる脳内ペプチドとアミン

定されるが、本稿ではそれらを決定する中枢および末梢性の肥満関連遺伝子の異常がどのように肥満という病態を惹起するかについて概説する。

単一遺伝子異常による肥満症

1. レプチン遺伝子異常症

レプチンは、脂肪組織より分泌されるホルモンであり¹⁾、主に視床下部、特に弓状核 (arcuate nucleus ; Arc) に存在するレプチン受容体を介して、強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらし、肥満や体重増加の制御に関与する^{2,3)}。さらに、レプチンはエネルギー代謝調節作用のみならず、神経内分泌調節作用や生殖機能調節作用も有しており、広く生体の恒常性の維持に関与することが証明されている (図1)。

ヒトのレプチン遺伝子は、第七染色体長腕 (7q31.3) に約20kbにわたって存在し、3個のエ

クソンと2個のイントロンから構成される。これまでに、レプチン遺伝子異常症については、1997年にパキスタンのパンジャブ地方とトルコにおいてそれぞれ1家系が報告され、いずれも同族婚の家系であった^{4,5)}。これらの家系では、病的肥満のみならず思春期の性的発達不全や生殖機構不全を併発する例も認められた。パキスタンの近親婚家系の発端者の8歳の女兒 (86kg ; Ob1) と2歳の男児 (29kg ; Ob2) は²⁾、いずれも生下時の体重は正常であったが、生直後より異常な過食が認められ、生後3~4ヵ月で体重増加が認められ著しい肥満を発症した。レプチン遺伝子の132番目のアミノ酸残基であるGlyの直後で1塩基が欠失するため、フレームシフト変異が生じ、終止コドンとなり正常なレプチンが産生されないことが証明されている⁴⁾。トルコの家系においても発端者は幼少期に著しい肥満を発症したが、すでに成人に達していた。発端者には思春期の発来が認められず、二次性徴の欠如を伴う視床下部性腺機能低下症と cold pressor test に対する反応性低下や起立性低血圧などの交感神経活動低下が確認された。一方、甲状腺ホルモン値や体温は正常であった⁵⁾。以上より、成人ではレプチンが摂食調節作用のみならず、生殖機能調節作用を有することが明らかになった。

2. レプチン受容体異常症

レプチン受容体遺伝子異常症については、北アフリカのカビル人の1家系が報告されており、スプライシングドナー部位の点突然変異によりエクソン16以降が欠失し、膜貫通部位と細胞内領域を欠如する短縮型 (可溶型) レプチン受容体のみを発現することが明らかとなった⁶⁾。発端者はこの遺伝子変異のホモ接合体であり、生下時体重

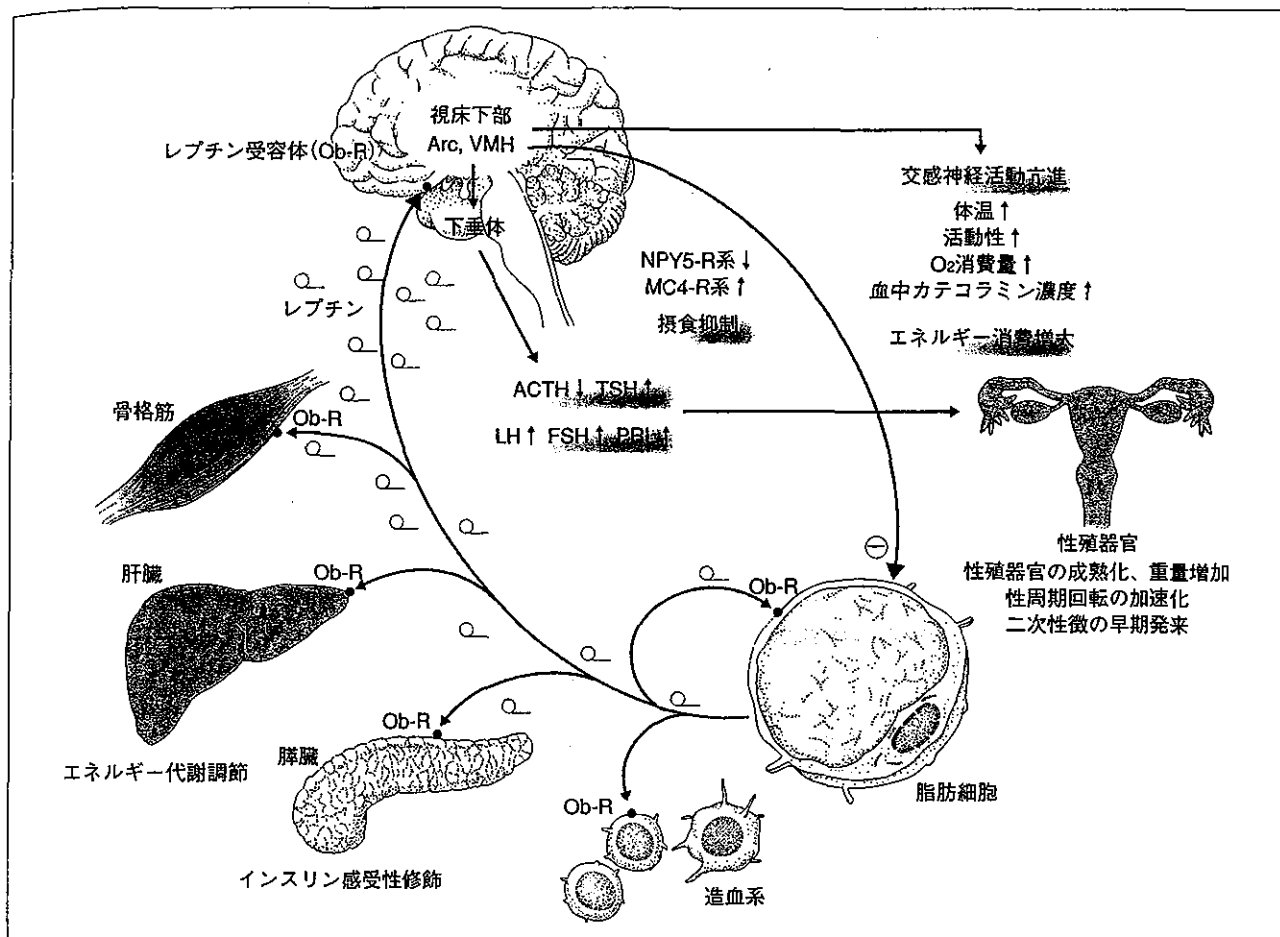


図1 レプチンの多彩な生理作用

は正常であったが、生後1ヵ月より過食とともに急激な肥満を発症し、二次性徴は認められず視床下部性腺機能低下症が認められた。また、成長ホルモンの基礎分泌および刺激テストにおける反応性は低下しており、有意な発育遅延が認められた。ヒトのレプチン受容体遺伝子異常症は、*db/db* マウスや *fa/fa*、*fa^k/fa^k* ラット⁷⁾ (表2) に相当するものであり、本症例はレプチン受容体がヒト肥満の原因遺伝子になること、さらにヒトの摂

食調節や神経内分泌機能調節におけるレプチン/レプチン受容体系の重要性を示すものである。

3. POMC (pre-pro-opiomelanocortin)

遺伝子異常症

レプチンの作用の少なくとも一部は、レプチン受容体を発現する視床下部弓状核において POMC 由来の α -MSH (melanocyte-stimulating hormones) の産生を促進し、視床下部に分布す

る4型メラノコルチン受容体 (MC4-R) を活性化することによることが示されている⁸⁾。POMCはACTHや α -MSH、 β -MSH、 γ -MSH、 β -エン

ドルフィンポリペプチド前駆体であり、下垂体および視床下部で高濃度に発現が認められる。これまでに少数ながらACTH単独欠損症は報告され

遺伝子名		遺伝様式	染色体部位		遺伝子産物
マウス	ラット	マウス(ラット)	ヒト		
<i>Av</i>		優性	2	20q11.2	α -MSH受容体アンタゴニスト
<i>ob, ob^{2J}</i>		劣性	6	7q31.3	レプチン
<i>db, db^{3J}, db^{Pas}</i>	<i>fa, fa^k</i>	劣性	4(5)	1q32	レプチン受容体
<i>Fat</i>		劣性	8	16q22.2	カルボキシ
<i>tub</i>		劣性	7	11q15.1	細胞内蛋白質 (アポトーシス関連蛋白質?)

表2 単一遺伝子変異により発症する遺伝性肥満モデル動物

遺伝子	遺伝様式	特徴
1. 単一遺伝子の異常によるヒトの肥満		
レプチン	劣性遺伝	血中インスリン濃度上昇 視床下部性腺機能異常
レプチン受容体	劣性遺伝	視床下部性腺機能異常 下垂体性の小人症
プロホルモン変換酵素-1	劣性遺伝	性ホルモン分泌異常、糖代謝異常
プロピオメラノコルチン (POMC)	劣性遺伝	副腎機能不全、赤毛
メラノコルチン-4受容体 (MC4-R)	優性遺伝 (劣性遺伝)	精神発達遅滞、高インスリン血症 血漿コルチゾールの低下
2. 症候性肥満(遺伝性肥満：先天異常症候群)		
Bardet-Biedl症候群	劣性遺伝	網膜色素変性、知能低下 性器發育不全、多指症、腎症
Alstrom症候群	劣性遺伝	網膜色素変性、難聴、糖尿病、腎症
Prader-Willi症候群	劣性遺伝	知能障害、筋緊張低下、多毛 頭痛、精神症状
Biemond症候群II	劣性遺伝	知能障害、性器發育不全、虹彩欠損

表3 ヒトの肥満関連遺伝子によるエネルギー代謝異常とその主要症候

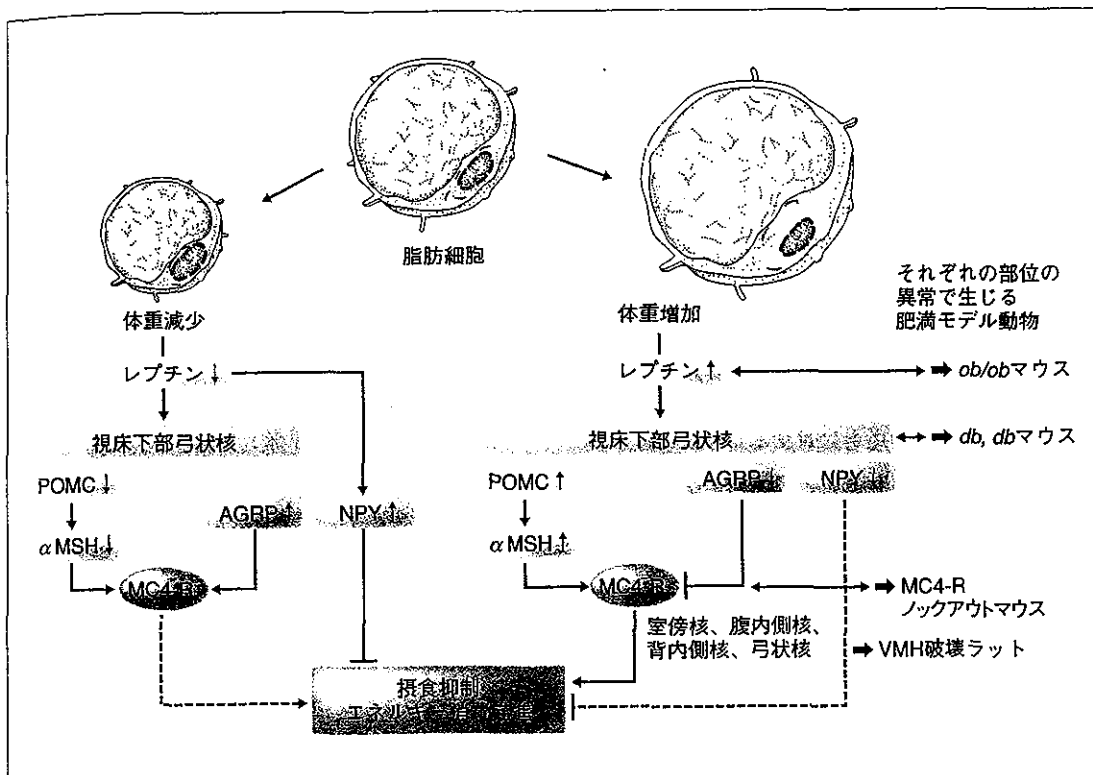


図2 レプチンによる中枢性エネルギー代謝調節機構

ていたが、遺伝的にPOMCを欠損する症例については報告がなかった。1998年にドイツの2家系においてPOMC遺伝子異常症が報告された⁹⁾。いずれの家系のホモ接合体の患児も生下時体重は正常であったが、生後数ヵ月より著しい肥満と副腎機能不全 (MC2-R)、赤毛が認められた。最近、POMCノックアウトマウスにメラノコルチン受容体アゴニストを投与することにより、著しい体重減少が認められた¹⁰⁾。以上よりPOMC遺伝子変異により発症する肥満の治療にメラノコルチン受容体アゴニストの末梢投与の有用性が示唆されている。

4. MC4-R遺伝子異常症

MC4-R遺伝子異常に基づく肥満は、優性遺伝様式により発症するヒト肥満の初めての例であり¹¹⁻¹³⁾、思春期以降の発症例もあるため、劣性遺伝の様式で発症する他の遺伝性肥満と比較して、頻度が高いと思われ、学童期あるいは思春期肥満の病因遺伝子としての可能性が注目され、わが国でも報告されている¹³⁾。以上より摂食およびエネルギー代謝調節におけるメラノコルチン (POMC-αMSH-MC4R) 系の重要性がヒトにおいても明らかになった (表3、図2)。

*1… 儉約遺伝子仮説

ヒトは数百万年にわたる進化の過程で長い飢饉の時代を経てきており、その間摂取カロリーの減少に巧みに適応し、効率良くエネルギーを貯えるという体質を獲得してきた。その結果として、エネルギーを蓄積しやすい遺伝子型“thrifty genotype”が生存に有利であり保存されてきているという考えが儉約遺伝子仮説である。肥満における儉約遺伝子型とは、個体がより太りやすく痩せにくくなるという表現型を有することを意味している。

5. レプチン遺伝子異常症におけるレプチン治療

レプチン遺伝子変異による肥満家系を見出した O'Rahilly らは、1997年に同家系の患者に対して非肥満者と同程度の血中濃度に達する低用量のリコンビナントヒトレプチンを投与し、レプチン遺伝子変異により発症するヒト肥満症において、レプチンが摂食量および体重を減少させることを世界で初めて報告した¹⁴⁾。レプチンによる体重減少では体脂肪量が選択的に減少し、脂肪組織以外の組織重量には変化はなかった。その後、レプチンを欠損する肥満患者に対するレプチン投与例は増加しているが、レプチン欠損による体重増加のみならず、種々神経内分泌・代謝異常や免疫力の低下に対しても効果があるという。

多遺伝子遺伝としての肥満

— 肥満にみられる一塩基多型 (SNPs) によるエネルギー代謝異常 —

多因子遺伝としての肥満については候補遺伝子や染色体上のランダムマーカーを利用して解析が進められている。エネルギーを蓄積しやすい遺伝子型・儉約遺伝子¹⁵⁾型*1の候補も次々と発見されている。

1. $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子

7回膜貫通型受容体である $\beta 3$ アドレナリン受容体は、ヒトでは主として脂肪組織なかでも内臓脂肪組織に多く分布し、交感神経刺激による脂肪分解と門脈系への遊離脂肪酸の供給に関与している。肥満と糖尿病を高率に発症する Pima Indian では $\beta 3$ アドレナリン受容体の Trp64Arg 変異がきわめて高頻度に存在し(ホモ接合体10%、

ヘテロ接合体45%)、この変異が肥満や糖尿病の発症年齢と相関することが報告されている¹⁶⁾。日本人では変異アリル頻度18~22%と Pima Indian に次いで高く、ヘテロ接合体とホモ接合体を合わせるとわが国の3人に1人がこの変異を有することになる。日本人を対象とした検討によると、Trp64Arg 変異をもつ肥満者では減量困難性を示すことが報告されている¹⁷⁾。

2. 脱共役蛋白 (UCP) 遺伝子ファミリー

エネルギー消費を促進して基礎代謝を調節する因子として体内の熱産生を調節する脱共役蛋白 (UCP) 遺伝子ファミリーがある。UCP1は褐色脂肪組織に特異的に存在するが、褐色脂肪組織は齧歯類に多く、ヒト成人にはほとんど存在しない。1997年にUCPの新たなファミリーとして全身組織に存在するUCP2と骨格筋特異的なUCP3が同定された。UCP2とUCP3の遺伝子座は第11染色体上にあり、この座位は基礎代謝量や体脂肪量と関連することが示されている。UCP1遺伝子の5'上流域に多型があり、フランス人の高度肥満者では、この多型を有すると成人以降に増加した体重が大きい傾向にある。UCP3遺伝子のナンセンス変異 (R143X) とイントロン6の多型 (+1, G→A) の複合ヘテロの症例に高度肥満が報告されている¹⁸⁾。

3. PPAR γ 遺伝子

PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ) は、転写因子型核内受容体の1つで脂肪細胞分化の重要な調節遺伝子であり、thiazolidine系インスリン抵抗性改善薬のターゲットと考えられている。Thiazolidine系薬剤の投与では脂肪細胞の分化が促進されるほか、イン

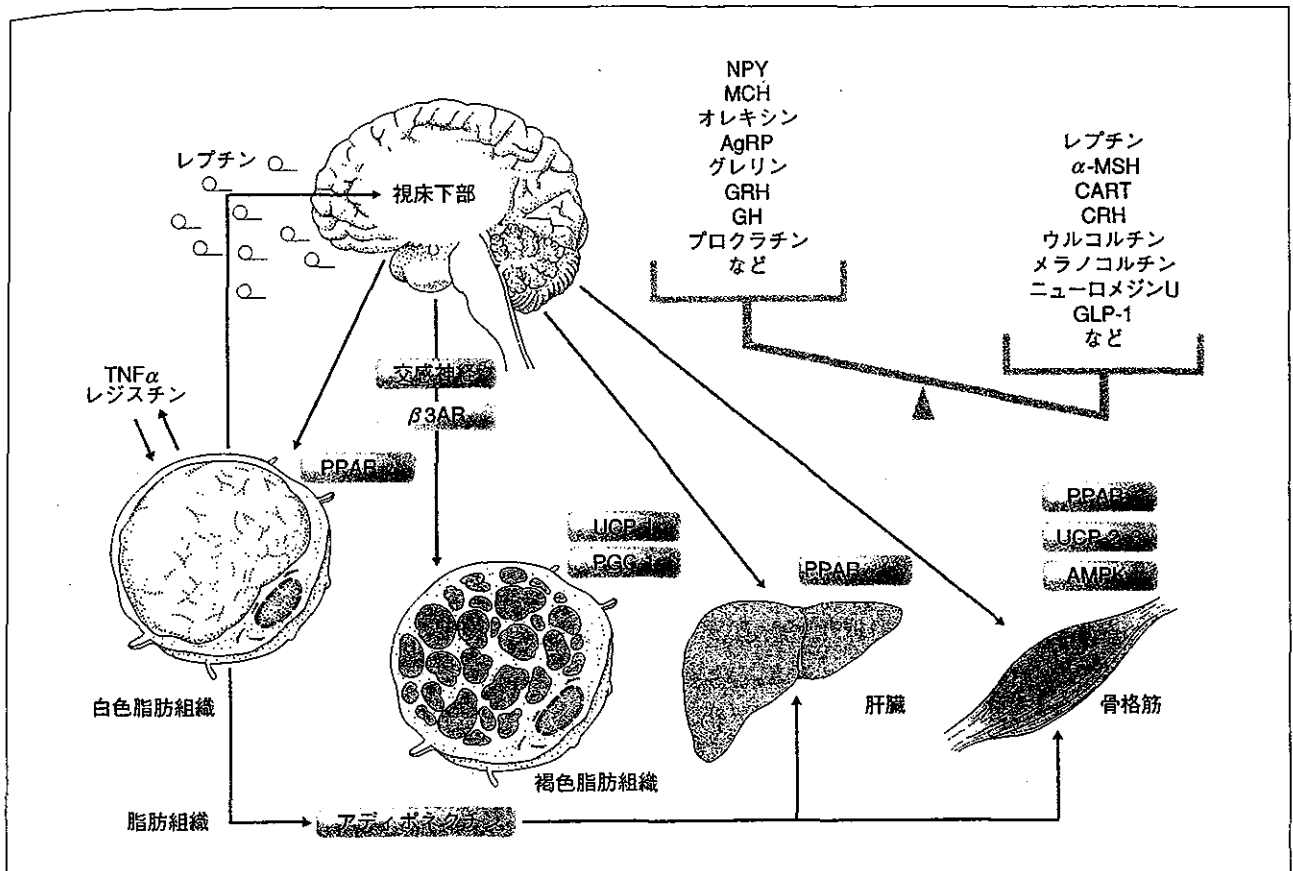


図3 エネルギー代謝異常による肥満症に関与するkey molecule

スリン抵抗性をきたしうるTNF α やレプチンの合成が抑制される。PPAR γ 遺伝子(多型)と肥満のとの関連を示唆する報告が相次いでおり、フィンランド人を対象とした報告では、PPAR γ 2のPro12Ala多型を有する症例は、相対的にBMIの低値とインスリン感受性の亢進が認められた¹⁹⁾。日本人2型糖尿病における検討でも、PPAR γ 2Pro12Ala多型はインスリン感受性に働き、2型糖尿病発症の抵抗遺伝子として働いている可能性が示されている²⁰⁾。

終わりに

エネルギー代謝異常から生じるヒトの単純性肥満において、レプチンあるいはレプチン受容体そのものなどの単独の異常が原因である割合はきわめて低い。肥満者のレプチン濃度が高値であること、アメリカとフランスの高度肥満家系における罹患同胞対解析や肥満・糖尿病を多発するPima Indianを対象とした解析などの結果より、主要な

原因はむしろレプチンに対する反応性の低下(レプチン抵抗性)やレプチン分泌不全と考えられる。

肥満発症に関わる多数の俊約遺伝子が示され、いずれも単独の変異(SNP)では効果が弱く疾患遺伝子とは言いがたいが、複数のSNPsが重なれば相加的に効果を発揮すると考えられ、飽食の時代ではヒトはエネルギーを過剰に蓄積して容易に肥満や糖尿病を生じうると考えられている。この10年間に、摂食調節因子としてレプチン以外にもオレキシン、グレリン、AGRPなど次々と重要なホルモンが発見され、また末梢の臓器でも β

3AR、UCP、PPAR γ 、AMPKなどエネルギー代謝に重要な分子の意義が解明されてきている(図3)。将来的には複数の肥満遺伝子の遺伝子型を調べることにより、個々のエネルギーバランスの異常や肥満の遺伝的感受性(肥満しやすさ)を定量的に評価することが可能になると考えられる。今後の肥満治療においては、この肥満の遺伝素因をもとにした各個人の環境要因を設定するオーダーメイド医療と上記の分子をターゲットにした抗肥満薬の開発が望まれる。

文献

- Zhang Y, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Satoh N, et al. Arcuate nucleus as a primary site of leptin in rats. *Neurosci Lett* 1997; 224: 149-52.
- Satoh N, et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes* 1999; 48 (9): 1787-93.
- Montague CT, et al. Congenital leptin deficiency associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
- Strobel A, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-5.
- Clement K, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
- Takaya K, et al. Nonsense mutation of leptin receptor in the spontaneously hypertensive Kolesky rat. *Nat Genet* 1996; 14 (2): 130-1.
- Satoh N, et al. Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypo-thalamic melanocortin system. *Neurosci Lett* 1998; 249 (2-3): 107-10.
- Krude H, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-7.
- Yaswen L, et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 1999; 5: 1066-70.
- Yeo GSH, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 111-2.
- Vaisse C, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-4.
- Kobayashi H, et al. A novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor variants. *Diabetes* 1999; 48: 635-9.
- Farooqi IS, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1998; 341: 879-84.
- Neel JV, et al. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as "syndromes of impaired genetic homeostasis": the "thrifty genotype" hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med* 1998; 42: 44-74.
- Walston J, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 1995; 333: 343-6.
- Yoshida T, et al. Mutation of β 3-adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is over-represented in obese women: effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure and reproductive history in an elderly Australian population. *Diabetes* 1996; 45: 1358-63.
- Argyropoulos G, et al. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type2 diabetes. *J Clin Invest* 1998; 102: 1345-51.
- Ristow M, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 1995; 339: 953-9.
- Hara K, et al. Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 212-6.