

メタボリック症候群と病理  
Klotho ファミリーによる代謝の統合的制御

田中智洋 鍋島陽一

病理と臨床・別刷  
2010 vol. 28 no. 9  
東京／文光堂／本郷

## Klotho ファミリーによる代謝の統合的制御

田中智洋\*<sup>1</sup>  
鍋島陽一\*<sup>2</sup>

## はじめに

*klotho* 遺伝子変異マウスが、若齢より、皮膚萎縮、脱毛、骨量減少、性腺萎縮、動脈石灰化、肺気腫などヒトの老化に類似した多彩な表現型を示し、短命であることが報告<sup>1)</sup>されて既に10年以上が経過した。変異マウスの病像に関する記述的研究の蓄積の一方で、Klotho 蛋白質の分子としての機能、病態発症のメカニズムはいまだ多くの謎に包まれている。Klotho の分子機能については、受容体、酵素、ホルモン、膜小胞の輸送関連分子などの可能性が報告ないし示唆されているが、標的蛋白質分子の認識・結合が重要であることを除けば、明確な答えは得られていない。

一方、この間に明瞭となったことは、Klotho の第一義的な生理機能は「老化の制御」ではなく、体液のカルシウム恒常性の維持であることである。「Klotho とは何か」を問い続けた研究の道筋は、とりもなおさず「老化とは何か」を問う道程であった。Klotho 研究から得られた教訓は、老化とはすなわち生体恒常性維持機構の破綻のプロセスであるということであり、老化のプロセスを明らかにすることはすなわち代謝恒常性維持のメカニズムを解明することだ、ということである。

本稿では、Klotho の代謝制御機能解明の過程を振り返るとともに、今、何がわかっており、今後の課題は何かを明らかにしたい。

## I. 生命の糸を紡ぐ女神—Klotho の発見

*klotho* 遺伝子変異マウス (*kl/kl*) は、トランスジェニックマウスの作製過程で導入遺伝子が偶然ゲノム上

に挿入変異を起こしたことにより得られた変異マウスであり、変異遺伝子座のポジショナルクローニングにより *klotho* 遺伝子が発見された<sup>1)</sup>。*kl/kl* では挿入変異により *klotho* の mRNA 発現の著しい低下が認められ (severe hypomorph)、機能喪失型変異 loss-of-function mutation と考えられた。後に *klotho* ホモログである  $\beta$  *klotho* 遺伝子が発見されたことから、当初発見された *klotho* を現在では  $\alpha$  *klotho* と呼んでいる。*kl/kl* も、後に作製された  $\alpha$  *klotho* 遺伝子欠損マウス ( $\alpha$  *klotho*<sup>-/-</sup>) も、生後3~4週齢までは正常に発生、発育し、野生型同胞との間に外見上明らかな差を認めない。しかし4週齢以降、進行性の動脈石灰化病変、骨密度の低下、皮膚萎縮 (図1)、脱毛、失調性歩行、異所性石灰化 (図1)、肺気腫など、ヒトの老化に類似した徴候が観察され、生後100日目までに全頭が死亡する<sup>1,2)</sup>。*kl/kl* で認められる寿命短縮や多彩な老化様表現型は、EF-1 $\alpha$  promoter により全身で  $\alpha$  Klotho を発現させたトランスジェニックマウスとの交配によりほぼ完全に消失することから、これら表現型の原因が  $\alpha$  Klotho の欠失であることが遺伝学的に証明された<sup>1)</sup>。

マウスの  $\alpha$  Klotho は 1,014 アミノ酸からなる 1 型膜蛋白質であり、N 末端にシグナル配列を、C 端近傍に膜貫通領域を有する (図2)。N 端側の長い細胞外領域には、互いに約 20% のアミノ酸配列上の相同性を有し、約 450 アミノ酸からなる特異的配列の反復を認め、これらを N 端側から順に *klotho* domain 1 (KL1) および KL2 と呼ぶ<sup>1)</sup>。KL1, 2 は  $\beta$  グリコシダーゼや乳糖分解酵素 (lactase phloridine hydrolase) とアミノ酸配列上 20~40% の相同性を有するが、1 型グリコシダーゼの活性中心で保存されているグルタミン酸残基に変異を有し、グリコシダーゼとしての活性は極めて弱い<sup>3)</sup>。 $\alpha$  Klotho は腎臓、脈絡叢、副甲状腺などに限局した発現分布を示し (図2)、これらは *kl/kl* において著明な表現型が認められる臓器とは必ずしも一致しない。限られた臓器に発現する単一の蛋白質の欠損が、

\*<sup>1</sup> 京都大学大学院医学研究科病理系 腫瘍生物学講座\*<sup>2</sup> 先端医療振興財団先端医療センター

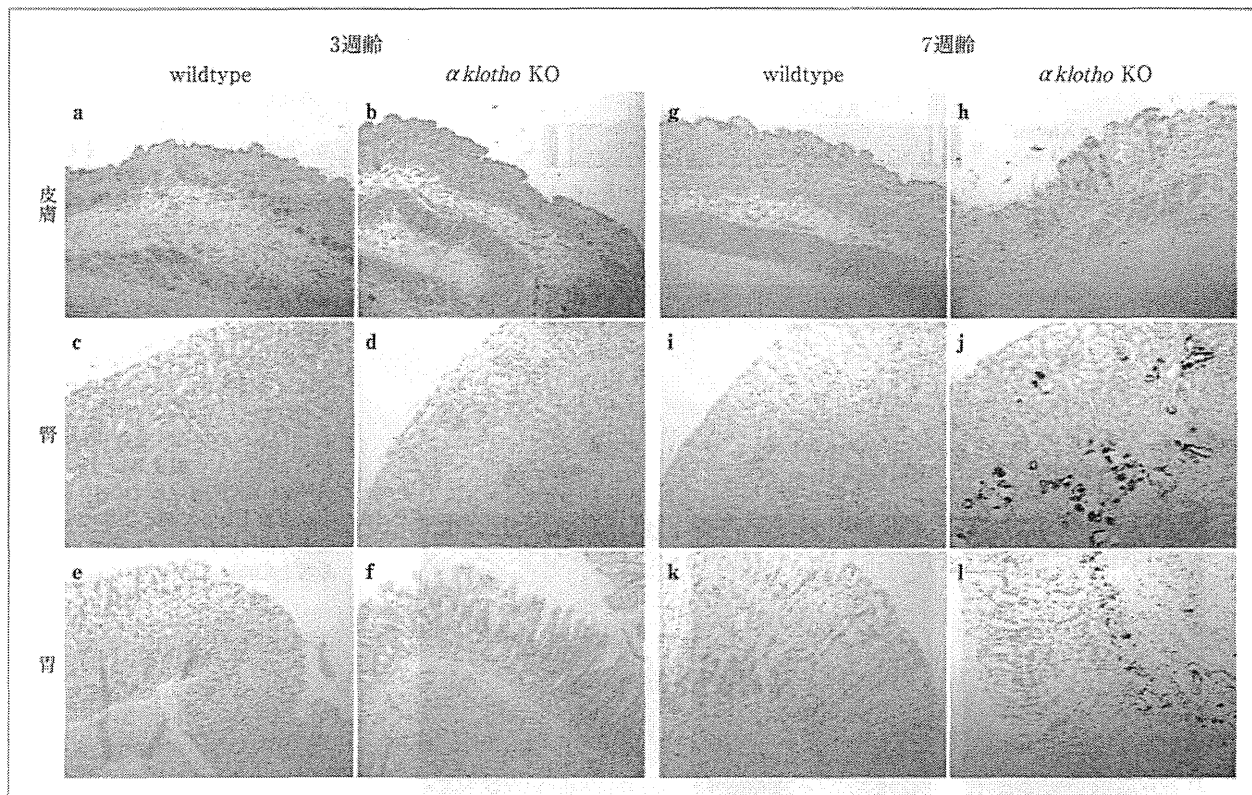


図1  $\alpha$ klotho 遺伝子欠損マウスの組織像 3週齢の $\alpha$ klotho 遺伝子欠損マウス ( $\alpha$ klotho KO) (b, d, f) は、対照野生型同胞 (wildtype) (a, c, e) と同様、正常の組織像を示すが、7週齢の $\alpha$ klotho KO (h, j, l) は、wildtype (g, i, k) では認められない真皮・皮下組織の萎縮、腎および胃組織の異所性石灰化を示す。a, b, g, h は皮膚 (HE 染色)。c, d, i, j は腎臓 (von Kossa 染色)、e, f, k, l は胃 (von Kossa 染色)。

全身にわたる多彩な老化様表現型を生じるメカニズムが、 $\alpha$ Klotho 研究における最大の謎であった。ギリシャ神話の「生命の糸を紡ぐ女神」に因んで名づけられた $\alpha$ Klotho の分子機能の解明を目指して、研究が始められた。

## II. 不老不死の遺伝子はあるか—老化制御分子としての $\alpha$ Klotho 機能への模索

老化については以前よりプログラム説とエラー蓄積説の2つの考え方がある<sup>4)</sup>。プログラム説とは、個体発生が巧妙な分子プログラムに基づいて進行するように、個体老化も予め遺伝情報としてゲノム上に記述されたプログラムに従い進行する、という考え方である。一方、エラー蓄積説とは、細胞・個体が分裂や生命活動を続けるうちに核酸、蛋白質などの重要な生体構成分子に酸化、糖化などの非特異的変化が蓄積することが老化の本態である、とする考え方である。

プログラム説の最大の根拠は、幾つかの生物種において実際に老化を抑制し寿命を延長する遺伝子がみつかっていることである。出芽酵母で発見されたNAD 依存性脱アセチル化酵素 sirtuin ないしそのホモログ、Sirt1 の過剰発現や活性化は、酵母のみならず線虫やショウジョウバエの寿命を延長することがわかっている<sup>5)</sup>。本特集でも取り上げられているように、現在、哺乳類における Sirt1 の機能・作用機序の解明や、Sirt1 の活性化に必要なNAD の供給系の研究<sup>6)</sup>、さらには Sirt1 活性化薬の開発に世界中の注目が集まっている。

エラー蓄積説の観点からは、蓄積した変性分子が小胞体ストレス、ミトコンドリア機能異常、オートファジーの異常、アポトーシス異常などを惹起することにより、生体機能異常としての老化を引き起こすと考えられている。しかしエラーの蓄積は、「wear - and - tear」と呼ばれるようなランダムな障害と同義ではなく、「wear - and - tear」に対する生体防御応答をも

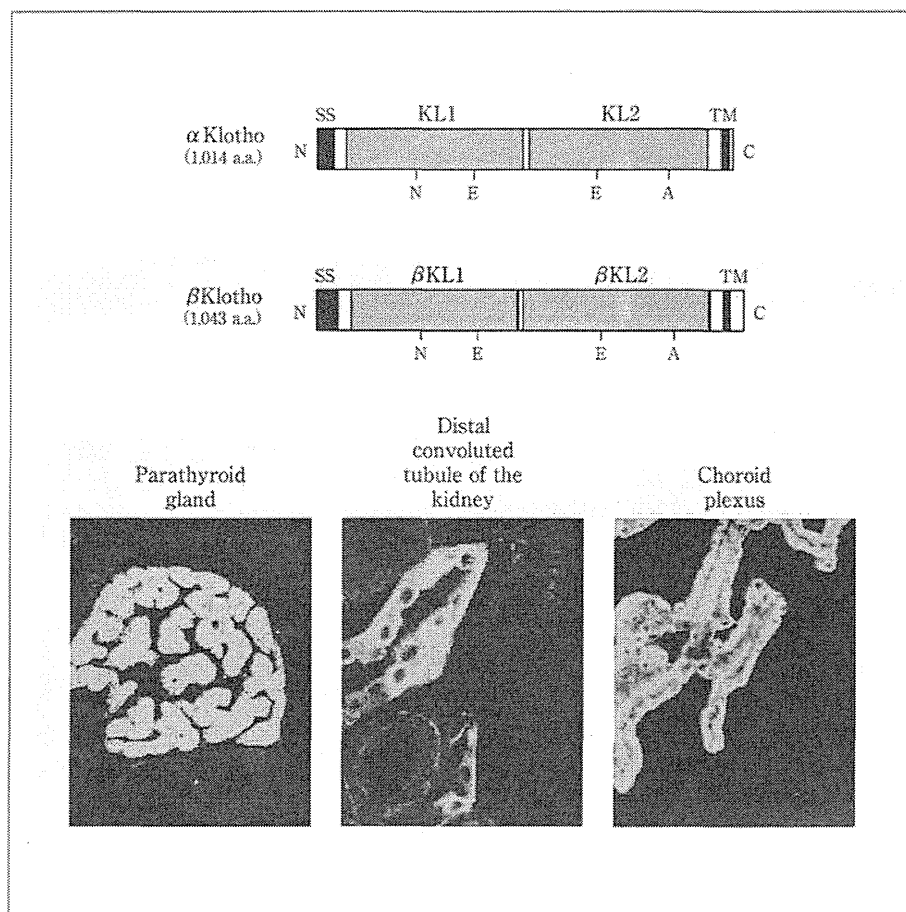


図2 マウス $\alpha$ Klotho・ $\beta$ Klothoの一次構造(上段)と $\alpha$ Klothoの免疫染色像(下段)  $\alpha$ Klotho(1,014アミノ酸),  $\beta$ Klotho(1,043アミノ酸)はいずれもN末端にシグナル配列(SS), C末端側に細胞膜貫通部位(TM)を有する1型膜蛋白質で, 長い細胞外領域と短い細胞内領域を有する。細胞外領域にはグリコシダーゼ類似配列の反復を有し, これらをN端側からそれぞれKL1, KL2ドメインないし $\beta$ KL1,  $\beta$ KL2ドメインと呼ぶ。これらKLドメインでは, 1型グリコシダーゼにおいて保存され活性中心に位置するグルタミン酸残基(E)のうちのそれぞれ1つずつにアスパラギン(N)ないしアラニン(A)へのアミノ酸置換が認められ, このアミノ酸置換は $\alpha$ Klothoと $\beta$ Klotho間で保存されている。 $\alpha$ Klotho蛋白質は主として副甲状腺の主細胞, 腎臓の遠位尿細管上皮細胞の一部, 脈絡叢上皮細胞に発現が認められる。

含めた総和として考えるのが一般的である。この意味でエラー蓄積説は必ずしも生体側の遺伝プログラムの関与を排除するものではない<sup>7)</sup>。さらに最近のエピジェネティクスの進歩を考えに入れるならば, より高いレベルでのエラーと遺伝プログラムの相互作用を視野に入れる必要があると考えられる。

もし $\alpha$ Klothoが老化を制御する分子とするならば, 先述の2つの仮説は $\alpha$ Klothoに関して次のように表現されうであろう。

- ①プログラム説:  $\alpha$ Klothoは“老化制御中枢”とも呼ぶべき腎臓, 脈絡叢, 副甲状腺において機能することにより全身の老化を調節する。
- ②エラー蓄積説:  $\alpha$ Klothoはエラーの発生やエラーに対する生体応答としての防御機構を担っており,  $\alpha$ Klothoの発現臓器は恒常性攪乱因子に対する生体応答性を担う。

①は極めて魅力的な仮説である。しかし, この可能性を念頭に行われた研究は当初より困難を極めた。

### III. $\alpha$ Klothoが制御するもの—ビタミンD

$\alpha$ Klothoの機能解明へのヒントは, *kl/kl*の表現型の地道な観察からもたらされた。*kl/kl*で最も広範囲に認められる変化は異所性のカルシウム沈着であり, その主原因は慢性的な高カルシウム・高リン血症と考えられた。そこで*kl/kl*の血清を用いてカルシウム・リン代謝に関連するホルモンの濃度を測定したところ, 副甲状腺ホルモン(PTH)濃度は低下, カルシトニン濃度は上昇が認められ, 高カルシウム血症に対する正常の反応と考えられた。一方, 持続的な高カルシウム血症にもかかわらず活性型ビタミンDである $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の濃度は著しい高値を示したことから, 高ビタミンD血症が*kl/kl*の高カルシウム・高リン血症の原因と考えられた<sup>8)</sup>。

ビタミンDの前駆体は脂溶性ビタミンとして消化管から吸収されるか, コレステロールから*de novo*に

体内で合成され、肝臓で25位が水酸化されて25(OH)D<sub>3</sub>となった後、最終的には腎臓において1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1)により活性型の1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に変換される。kl/klでは腎臓におけるcyp27b1のmRNA発現が著明に亢進しており、これが活性型ビタミンD高値の原因と考えられた<sup>8)</sup>。kl/klの血清1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度は生後2週齢で対照野生型マウスの約5倍と著しく高く、週齢とともに低下するものの、老化様表現型が完成する9週齢でも対照の約2倍であった<sup>8)</sup>。

高ビタミンD血症と老化様表現型との因果関係を明らかにする目的で、kl/klを授乳中の母マウスの段階から一貫してビタミンD欠乏食で飼育し、血中活性型ビタミンD濃度を完全に正常化させたkl/klを作製した。すると、通常食下で認められた老化様表現型のほぼ全てが消失し、寿命短縮の表現型も認められなくなった<sup>9)</sup>。以上のことから、 $\alpha$ Klothoが腎臓においてビタミンD活性化酵素のネガティブフィードバック制御を担っていること、kl/klではこのネガティブフィードバック機構の破綻により高ビタミンD血症をきたし、二次的に早期老化様表現型や寿命の短縮をきたすことが示唆された<sup>9)</sup>。kl/klにおける老化様表現型が食餌中のビタミンDに依存することはわかったが、以下の3つの課題が残された。

- ①膜蛋白質である $\alpha$ Klothoによるcyp27b1の転写制御メカニズム
- ②ビタミンD合成には関与しない脈絡叢、副甲状腺での $\alpha$ Klothoの機能
- ③高ビタミンD血症による早期老化様表現型発症のメカニズム

以下の項ではこれら3つの課題について順に述べる。

#### IV. Klotho-FGFシステム—代謝制御の臓器間機能関連を担う新しいメカニズム

膜蛋白質がどのような機序により転写制御に関わるのか? cyp27b1の転写調節領域に $\alpha$ Klotho応答配列とも呼ぶべきエレメントをマッピングする地道な作業が行われた。しかし $\alpha$ Klotho依存性のcyp27b1発現抑制を再現できる培養細胞系がなかったこともあり、明確な答えは得られなかった。 $\alpha$ Klothoによるcyp27b1の発現調節機構の解明にはもう一つの重要な因子、FGF23 (fibroblast growth factor 23)の登場を待たねばならなかったのである。

$\alpha$ Klotho 研究とは無関係に作製されたfgf23遺伝子

欠損マウスが、kl/klと極めて類似した早期老化様表現型を呈することが偶然発見され、 $\alpha$ KlothoとFGF23との関係が注目された<sup>10)</sup>。その後、 $\alpha$ KlothoとFGF23、FGFR1 (FGF receptor isoform 1)が3者で複合体を形成すること、さらにはFGF23によるFGF受容体シグナル伝達には $\alpha$ Klothoが必須であることが培養細胞への遺伝子導入実験により示された<sup>11,12)</sup>。我々は一步進んで、 $\alpha$ klotho<sup>-/-</sup>に対するFGF23投与実験により、シグナル伝達だけではなく、FGF23による腎臓でのcyp27b1発現抑制に $\alpha$ Klothoが必須であることを個体レベルで証明した<sup>13)</sup>。FGF23は主として骨細胞、骨芽細胞に発現しており、ビタミンD-ビタミンD受容体シグナルにより発現誘導されることから、 $\alpha$ Klotho-FGF23システムは骨-腎臓間における活性型ビタミンD合成のネガティブフィードバック制御を担うと考えられる。 $\alpha$ klotho<sup>-/-</sup>におけるcyp27b1の発現亢進は、FGF23によるネガティブフィードバック抑制の障害によると考えられ、また $\alpha$ klotho<sup>-/-</sup>における血中FGF23濃度の数千倍の上昇は、FGF23のシグナル伝達障害に伴う代償性的変化と考えることができる<sup>13)</sup>。FGF23の登場により、 $\alpha$ Klothoが担うビタミンD合成制御機構の全貌が明らかとなった(図3)。

$\alpha$ Klothoにはアミノ酸配列上高い相同性を有するホモログ、 $\beta$ Klothoが存在し、肝臓、脂肪組織、睪外分泌腺に高レベルの発現が認められる<sup>14)</sup>。 $\beta$ klotho遺伝子欠損マウス( $\beta$ klotho<sup>-/-</sup>)は外見上kl/klや $\alpha$ klotho<sup>-/-</sup>のような老化様徴候を示さない。体内の発現分布から、 $\beta$ Klothoは発見当初より脂質代謝を制御する分子であると考えられた。 $\beta$ klotho<sup>-/-</sup>の表現型の詳細な解析により、肝臓でコレステロールから胆汁酸を合成する経路の律速酵素、7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1)の発現亢進と、これに伴う胆汁酸のプールサイズ、糞便中排泄量の増加が明らかとなった<sup>15)</sup>。

$\alpha$ Klotho-FGF23システムによるcyp27b1の遺伝子発現抑制とのアナロジーから、 $\beta$ Klotho依存性にcyp7a1の発現を制御するFGFの存在が想定された。哺乳類におけるFGFは22種類からなるファミリーで、中でもヒトFGF19, 21, 23は分子系統樹上近縁に位置し、一つのサブファミリーを構成すると考えられている<sup>16)</sup>。肝臓におけるFGF19の受容体、FGFR4の遺伝子欠損マウスでは、 $\beta$ klotho<sup>-/-</sup>と同様にcyp7a1の発現亢進と胆汁酸合成の増加がみられ<sup>17,18)</sup>。培養細胞の実験では、FGF15 (マウスFGF15はヒトFGF19のオルトログと考えられている)のシグナル伝

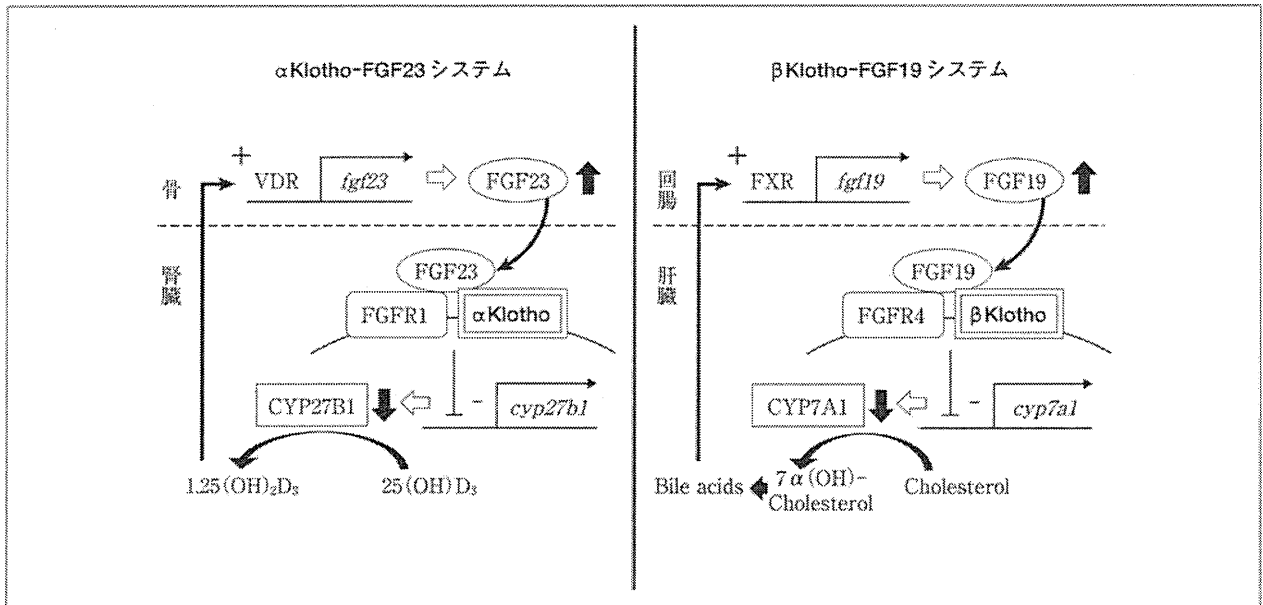


図3 Klotho-FGFシステムによる代謝の統一的制御 ビタミンD-ビタミンD受容体(VDR)シグナルの活性化により骨細胞、骨芽細胞で発現誘導されたFGF23は循環血液を介して腎臓に到達し、FGFR1、 $\alpha$ Klothoからなる受容体複合体を介してシグナルを伝達し、*cyp27b1*の遺伝子発現を抑制することで、それ以上の活性型ビタミンDの合成を阻害する。一方、胆汁酸-胆汁酸受容体(FXR)経路の活性化により回腸上皮細胞で発現誘導されたFGF19は循環血液を介して肝臓に到達し、FGFR4、 $\beta$ Klothoからなる受容体複合体を介してシグナルを伝達し、*cyp7a1*の遺伝子発現を抑制することで、それ以上の胆汁酸の合成を阻害する。このように $\alpha$ Klotho-FGF23システムと $\beta$ Klotho-FGF19システムは極めて整った機能上の対称性を示す。VDR: vitamin D receptor, FGF23: fibroblast growth factor 23, FGFR1: FGF receptor isoform 1, CYP27B1: 1 $\alpha$ -hydroxylase, D<sub>3</sub>: vitamin D<sub>3</sub>, FXR: farnesoid X receptor (胆汁酸受容体), FGF19: fibroblast growth factor 19, FGFR4: FGF receptor isoform 4, CYP7A1: 7 $\alpha$ -hydroxylase.

達には $\beta$ Klothoが必須であることが報告された<sup>10)</sup>。さらに我々の検討により、FGF19による*cyp7a1*の発現抑制には $\beta$ Klothoが必須であることが*in vivo*で証明された<sup>13)</sup>(図3)。FGF23が骨において核内受容体であるビタミンD受容体を介して誘導されるように、FGF15の発現レベルは小腸上皮細胞で胆汁酸受容体、FXR(farnesoid X receptor)により正に制御される。以上より、第一に、 $\beta$ Klotho-FGF19システムが胆汁酸合成のネガティブフィードバック制御を担うこと、第二に $\alpha$ Klotho-FGF23と $\beta$ Klotho-FGF19の2つのシステムが分子構造上のみならず、機能上も極めて整った対称性を示すことが明らかとなった(図3)。

Klotho-FGFシステムは、複数の臓器間の機能連関により巧妙に制御される代謝ネットワークの分子基盤であることが明らかとなった。FGF23、FGF19と同じサブファミリーに属するFGF21は肝臓で産生され、主たる作用標的は肝臓と脂肪細胞であると考えられている。しかし、FGF21の受容体を構成するKlothoファミリー分子は未だ同定されておらず、FGF21の機能と作用機序の全貌の解明は、新規Klothoファミリー

分子の発見やKlotho研究における新しい展開をもたらす可能性があるものと注目される。

## V. 急速なカルシウム制御装置—Klotho-Na,K-ATPaseシステム

筆者らの研究室ではKlothoファミリーの分子機能の解明を目指す立場からFGFシステムの研究とは別に、 $\alpha$ Klotho結合蛋白質の探索を行ってきた。マウス脈絡叢組織のライセートを抗 $\alpha$ Klotho抗体により免疫沈降し、共沈蛋白質をLC/MS/MS法により分析したところ、Na,K-ATPaseが同定された<sup>20)</sup>。 $\alpha$ KlothoとNa,K-ATPaseとの結合は脈絡叢だけでなく、副甲状腺、腎臓においても確認され、 $\alpha$ Klotho-Na,K-ATPase複合体は細胞外カルシウム濃度の低下に应答してエンドソームから細胞膜表面に移動することが明らかとなった。 $\alpha$ Klothoは細胞膜移動後に細胞外領域が切断されて循環血液中に分泌され、Na,K-ATPaseは膜表面に蓄積し細胞全体としてのポンプ活性の増加をもたらす。このような低カルシウム応答性のNa,K-

ATPase 活性増加は  $\alpha klotho^{-/-}$  由来の組織では消失している。

カルシウム低下に応答したポンプ活性の増加にはどのような生理機能があるのでしょうか。ウシ由来の単離副甲状腺細胞を用いた古い検討では、Na,K-ATPase の特異的阻害薬、Ouabain の処理により、低カルシウム応答性の PTH 分泌が特異的に阻害されることが報告されている<sup>21)</sup>。低カルシウム下でポンプ活性の増加を認めない  $\alpha klotho^{-/-}$  由来の副甲状腺では、Ouabain 処理と同程度の PTH 分泌障害を認め、さらに Ouabain を加えてもそれ以上の分泌抑制効果を認めなかったことから、 $\alpha Klotho$  の欠失の効果は、Ouabain による Na,K-ATPase 活性の抑制と等価であるといえる<sup>20)</sup>。最近の我々の研究成果によると、低カルシウム応答性の Na,K-ATPase 活性の増加は、PTH 分泌だけでなく腎尿細管や脈絡叢におけるカルシウム上皮輸送においても重要であることが示唆されており、 $\alpha Klotho$ -Na,K-ATPase 複合体は秒～分の体液カルシウム制御を担っていると考えている。

$\alpha Klotho$  は FGF23/FGFR1 との結合を介してビタミン D 合成を、Na,K-ATPase との結合を介して PTH 分泌やカルシウム上皮輸送を制御する (図 4)。 $\alpha Klotho$  は結合パートナー分子や発現臓器は異なっても、また制御の方向性は異なっても全体として体液カルシウム濃度の調節に深く関与しており、体液カルシウム恒常性の統合的制御因子であるといえる。一方、 $\beta Klotho$  は FGF19/FGFR4 と結合することで胆汁酸合成を抑制する。しかし、ビタミン D がカルシウム・リン代謝の調節因子であることが明らかなのは事情が異なり、胆汁酸の下流で制御されるものは必ずしも明確ではない。筆者は  $\beta Klotho$  にも、FGF19/FGFR4 以外の結合パートナー分子 X が存在すると考え (図 4)、進歩の著しいプロテオミクスの技術による網羅的結合分子解析を行いつつある。 $\beta Klotho$  の新たな結合分子が発見されることで、 $\beta Klotho$  が担う脂質・エネルギー代謝恒常性の全貌が姿を現すものと考えている (図 4)。

## VI. カルシウム恒常性と老化を結ぶ糸

$kl/kl$  や  $\alpha klotho^{-/-}$  にみられる早期老化様表現型のほとんど全てがビタミン D 欠乏食により消失することから、老化様表現型の大部分は FGF- $\alpha Klotho$  システムの破綻による高ビタミン D 血症の二次的な結果と解釈できる。しかし、高ビタミン D 血症がヒト老

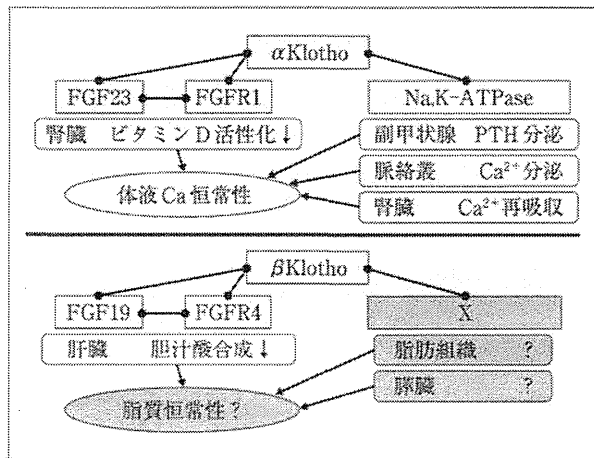


図 4  $\alpha Klotho$  と  $\beta Klotho$  による生体恒常性の維持  $\alpha Klotho$  は FGF23, FGFR1 との結合を介して活性型ビタミン D の合成を抑制する一方、Na,K-ATPase との結合により低カルシウム応答性の副甲状腺ホルモン分泌やカルシウム上皮輸送を制御し、全体として体液カルシウム恒常性維持機構を構成する。一方  $\beta Klotho$  は、FGF19, FGFR4 との結合を介して胆汁酸合成を抑制する。この点で  $\alpha Klotho$  と  $\beta Klotho$  は極めて整った対称性を示すが、 $\beta Klotho$  が胆汁酸の合成調節を介して最終的に何の恒常性維持を担うかは必ずしも明確ではない。筆者らは  $\beta Klotho$  にも FGF 以外の結合パートナー X が存在すると考え、X の同定が脂肪組織や膵臓における  $\beta Klotho$  の機能の解明、さらには  $\beta Klotho$  による恒常性制御の全貌解明のためのカギをにぎると考えている。

化に酷似した表現型をもたらすメカニズムについては多くが謎のままである。

ヒト高ビタミン D 血症 (ビタミン D 中毒) は、高齢者骨粗鬆症や小児ビタミン D 欠乏症 (くる病) に対する活性型ビタミン D 補充療法時の過量投与の結果生じる医源性の病態として報告されている<sup>22)</sup>。しかし、これらの症例で認められる症状の多くは小児、成人を問わず高カルシウム血症による倦怠感や食欲不振などであり、骨塩量の減少などを除いて  $kl/kl$  の老化様表現型とは必ずしも一致しない<sup>23)</sup>。また齧歯類に活性型ビタミン D を過量投与するだけで  $kl/kl$  の表現型を再現するのは困難である。 $kl/kl$  や  $fgf23$  遺伝子欠損マウスでは生後 2 週頃に血中  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度が極めて高く、それ以後は、対照野生型マウスより高値を維持するものの値そのものは低下の傾向を示す。また、 $kl/kl$  では  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は高いが前駆体の  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度はむしろ低値を示す。このような FGF- $\alpha Klotho$  システムの障害に特徴的な高ビタミン D 血症のパターンが、老化様表現型の発症に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。さらに、FGF- $\alpha Klotho$  シス

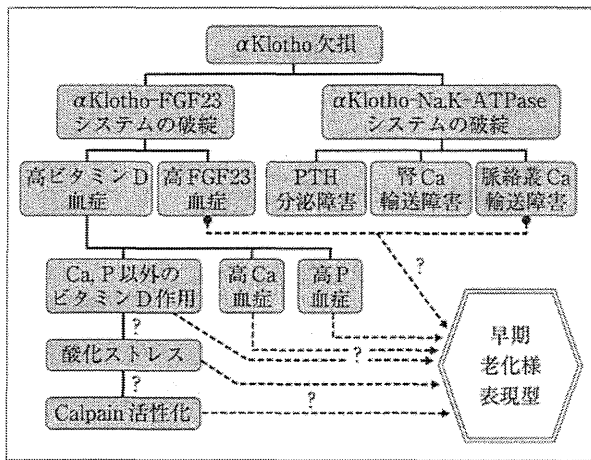


図5  $\alpha$ klotho 遺伝子欠損マウスにおける早期老化様表現型発症のメカニズム(仮説)  $\alpha$ Klothoの欠損は $\alpha$ Klotho-FGF23システムの破綻による高ビタミンD血症の原因となると同時に、 $\alpha$ Klotho-Na,K-ATPaseシステムの破綻による低カルシウム応答性の障害をもたらす。ビタミンD欠乏食による高ビタミンD血症の是正が老化様表現型のほとんどを改善させたことから、表現型の形成には高ビタミン血症が必要条件であることは既に明らかとなっている。しかし、高ビタミンD血症がいかんして老化様表現型を惹起するかはほとんど未解明である。筆者らは、ビタミンDのカルシウム・リン代謝調節以外の作用、特に酸化ストレスの増強作用やその結果としてのカルパインの異常活性化が重要であると考えている。さらに、 $\alpha$ klotho 遺伝子欠損マウスの表現型は活性型ビタミンDの過量投与のみでは必ずしもうまく再現されないことから、病態の形成への高ビタミンD血症以外の障害の関与が示唆される。

テムによるリン代謝制御作用<sup>24)</sup>、FGFとは独立した $\alpha$ Klotho機能の障害などが老化様表現型の発症に複合的に寄与している可能性も十分残されている。筆者らはビタミンD中毒が老化様表現型発症の必要条件ではあっても十分条件ではないと考えており、研究を継続している(図5)。

$kl/kl$ では老化様表現型の発症より前の2~4週齢に既に、腎臓や肺において $\mu$ -calpainの異常活性化と細胞骨格蛋白質 $\alpha$ 2-spectrinの切断の亢進が観察される<sup>25)</sup>。これらの変化は正常高齢マウスにおいても $\alpha$ Klotho発現量の低下と並行して観察され、calpainの活性化による細胞骨格の破壊が $kl/kl$ の老化様表現型の発症に何らかの影響を及ぼす可能性が示唆される。筆者らは、酸化ストレスが高ビタミンD血症によるcalpain異常活性化のカギをにぎると考え、現在解析を進めている。

#### おわりに

$\alpha$ KlothoはFGF23/FGFR1との結合、Na,K-ATP

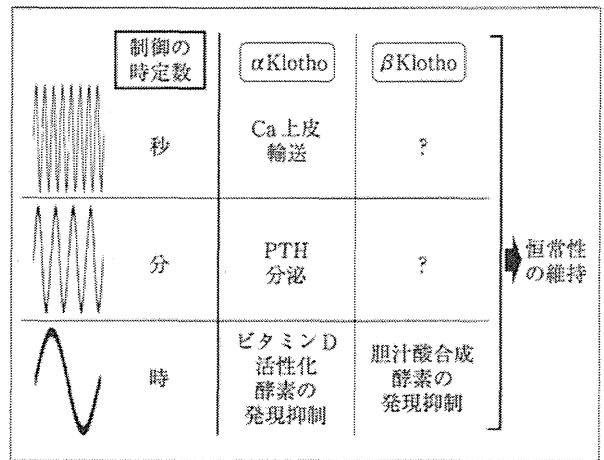


図6 Klothoファミリー分子による生体恒常性維持機構の時間的重層性 生体恒常性においては時定数の小さい瞬時の制御機構と、時定数の大きいゆっくりとした制御機構とが重層的に備わっていることにより、高度の安定性が保証される。 $\alpha$ Klothoは秒、分、時の全ての時間単位のカルシウム代謝調節に関わっており、この意味で体液カルシウム恒常性のマスターレギュレーターといえる。筆者らは、 $\beta$ Klotho機能にも同様の時間的重層性が存在すると考え、現在研究に取り組んでいる。

aseとの結合という2つの分子機序を介して哺乳類個体の体液カルシウム恒常性を秒(カルシウム上皮輸送制御)、分(PTH分泌制御)、時~日(ビタミンD活性化制御)の単位で調節する、カルシウム代謝のマスターレギュレーターである。一般に生体恒常性はこのような複数の時定数・異なる方向性をもつ制御機構が重層的に配備されることにより、高度な安定性を獲得していると考えられる(図6)。老化や疾病は多くの場合、異常の慢性的蓄積として顕在化するため、ゆっくりとした時~日単位の制御機構の破綻による表現型が前面に出ることが多い。しかし、その背後にはより短い時間単位の異常が重積している可能性がある。この意味で、 $\alpha$ Klothoが担う体液カルシウム恒常性の破綻を、ビタミンD活性化異常としてのみ解釈することは正しい理解とはいえない。筆者らは、秒~分単位の制御障害に起因する生体の揺らぎの頻度・振幅の増加をも含めて理解することにより初めて、 $\alpha$ Klotho欠損に伴う老化様表現系の発症メカニズムの本質が理解されるものと考えている(図6)。老化や恒常性の破綻に起因する病態を解析する上でこのことは極めて大きな



意味を有すると考えられる。

$\beta$ Klothoによる重層的かつ統合的な代謝制御システムの全貌が明らかになれば、脂質代謝・エネルギー代謝の理解に新しい展開をもたらすものと期待される。

#### 文 献

- 1) Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H. et al. : Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997, 390 : 45-51
- 2) Takeshita, K., Fujimori, T., Kurotaki, Y. et al. : Sinatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation* 2004, 109 : 1776-1782
- 3) Tohyama, O., Imura, A., Iwano, A. et al. : Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 2004, 279 : 9777-9784
- 4) Blagosklonny, M.V. : Aging and immortality : quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle* 2006, 5 : 2087-2102
- 5) Guarente, L. : Sirtuins in aging and disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007, 72 : 483-488
- 6) Tanaka, T., Nabeshima Y. : Nampt/PBEF/Visfatin : A new player in beta cell physiology and in metabolic diseases? *Cell Metab* 2007, 6 : 341-343
- 7) Greenstock, C.L. : Radiation and aging : free radical damage, biological response and possible antioxidant intervention. *Med Hypotheses* 1993, 41 : 473-482
- 8) Yoshida, T., Fujimori, T., Nabeshima, Y. : Mediation of unusually high concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 alpha-hydroxylase gene. *Endocrinology* 2002, 143 : 683-689
- 9) Tsujikawa, H., Kurotaki, Y., Fujimori, T. et al. : Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003, 17 : 2393-2403
- 10) Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y. et al. : Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004, 113 : 561-568
- 11) Urakawa, I., Yamazaki, Y., Shimada, T. et al. : Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006, 444 : 770-774
- 12) Kurosu, H., Ogawa, Y., Miyoshi, M. et al. : Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006, 281 : 6120-6123
- 13) Tomiyama, K., Maeda, R., Urakawa, I. et al. : Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107 : 1666-1671
- 14) Ito, S., Kinoshita, S., Shiraishi, N. et al. : Molecular cloning and expression analysis of mouse betaklotho, which encodes a novel klotho family protein. *Mech Dev* 2000, 98 : 115-119
- 15) Ito, S., Fujimori, T., Furuya, A. et al. : Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking betaKlotho. *J Clin Invest* 2005, 115 : 2202-2208
- 16) Itoh, N., Ornitz, D.M. : Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn* 2008, 237 : 18-27
- 17) Yu, C., Wang, F., Kan, M. et al. : Elevated cholesterol metabolism and bile acid synthesis in mice lacking membrane tyrosine kinase receptor FGFR4. *J Biol Chem* 2000, 275 : 15482-15489
- 18) Inagaki, T., Choi, M., Moschetta, A. et al. : Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005, 2 : 217-225
- 19) Lin, B.C., Wang, M., Blackmore, C. et al. : Liver-specific activities of FGF19 require Klotho beta. *J Biol Chem* 2007, 282 : 27277-27284
- 20) Imura, A., Tsuji, Y., Murata, M. et al. : Alpha-klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007, 316 : 1615-1618
- 21) Brown, E.M., Watson, E.J., Thatcher, J.G. et al. : Ouabain and low extracellular potassium inhibit PTH secretion from bovine parathyroid cells by a mechanism that does not involve increases in the cytosolic calcium concentration. *Metabolism* 1987, 36 : 36-42
- 22) Joshi, R. : Hypercalcemia due to hypervitaminosis D : Report of seven patients. *J Trop Pediatr* 2009, 55 : 396-398
- 23) Selby, P.L., Davies, M., Marks, J.S. et al. : Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol* 1995, 43 : 531-536
- 24) Nakatani, T., Sarraj, B., Ohnishi, M. et al. : In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 2009, 23 : 433-441
- 25) Manya, H., Inomata, M., Fujimori, T. et al. : Klotho protein deficiency leads to overactivation of  $\mu$ -calpain. *J Biol Chem* 2002, 277 : 35503-35508

## 摂食調節

### 摂食調節のシステム

#### ■ エネルギーバランスを保つしくみ

ヒトをはじめとする哺乳動物には、それぞれの動物個体に特有な体脂肪量のセットポイントが存在し、体重はきわめて狭い範囲内に維持されている。たとえば、ヒト被験者に数カ月間の食事制限ないしは過量摂食を実行させることにより、意志の力で人工的に体重減少や増加を誘導することは比較的容易である。しかし、試験期間終了後に自由摂食にすると、2~3カ月の間にほとんどの被験者の体重はほぼ試験開始前の値に戻ることが知られている。体重・体脂肪量の恒常性は、末梢臓器におけるエネルギーの余剰あるいは枯渇を脳が感知し、その情報に基づいて食欲・食行動、基礎代謝などを厳密に調節することによって維持されている。一方、体重や体脂肪量はきわめて個体差の大きい指標であるが、各個人における体重・体脂肪量のセットポイントは遺伝的要因に加え、胎児期・小児期の栄養環境に基づくエピジェネティックな変化により規定されると考えられている。

このような長期的な体重維持システムとは別に、その時点での空腹や満腹、運動に伴う栄養ニーズなどを感知して作働する短期的な摂食調節システムも存在し、われわれの摂食は短期と長期のシステムにより多階層的にコントロールされている。

#### ■ 摂食調節における情報の流れ

脳機能は高等動物の生存に必須であることから、脳へのエネルギー供給は生理的範囲内の空腹、満腹、食餌制限、過食により大きく増減することはない。そのため、末梢のエネルギー状態を感知して中枢神経系に伝達するしくみが必要となる。すなわち、①消化管、肝臓、骨格筋、脂肪組織など栄養素（本項目でいう栄養素とは主要栄養素（macronutri-

ent）を示す）の出納や蓄積に直接関与する臓器が、なんらかの分子機序によりエネルギーの余剰・枯渇を感知して中枢神経系に伝達する。②情報は中枢神経系内のネットワークにより統合され、③食欲、食行動や摂食動作などが制御される（図1）。

### ■ 末梢のエネルギーセンサーと摂食中枢への情報伝達機構

#### ■ 1 摂食の急発制御

##### 1) 消化管の物理的刺激に基づく制御

われわれは食事を摂取しはじめた後、際限なく食べ続けることはなく、必要な栄養素を摂取し終えたところで摂食行動を終了する。この調節は栄養素の吸収や血液中の循環よりも早いタイミングで作働し、食物にもっとも早く触れる上部消化管からの情報に基づくと考えられている。とくに、胃・十二指腸壁の伸展刺激は迷走神経求心路を介して中枢神経系へシグナルを伝達し、摂食を抑制する（図1）。

さらに、実験動物に食道瘻を造設し、食物が口腔内のみを通過するようにしても摂食による空腹感の減少が観察されることから、口腔内の刺激も中枢神経系へ伝達され食欲調節にかかわると考えられる。

##### 2) 消化管ホルモンによる制御

栄養素による化学的刺激や消化管の壁進展などは、消化管ホルモンとよばれる一群の液性因子（図1）の分泌を誘導することにより、中枢神経系にシグナルを伝達して摂食を調節する。消化管ホルモンには、胃のX/A細胞から分泌され摂食を促進するグレリン、十二指腸・上部小腸のI細胞から分泌され摂食を抑制するコレシストキニン（cholecystokinin：CCK）、回腸・結腸のL細胞から分泌され摂食を抑制するペプチドYY（peptide YY：PYY）やグルカゴン様ペプチド（glucagon-like peptide：GLP-1）などがある。これらペプチドホルモンは産生細胞内で前駆体蛋白として合成され、その後、プロセシング

酵素によって切断されることにより種々のアミノ酸長、種々の生理活性を有するペプチドとして血液中や組織液中に分泌される(図1)。グレリンを除くと、消化管ホルモンのほとんどすべては摂食抑制ホルモンである。

消化管ホルモンの分泌細胞が食物によるどのような刺激をどのような分子メカニズムにより感知する

のかは、完全には解明されていない。たとえばアミノ酸は、G蛋白共役型受容体の活性化、膜トランスポータ依存性の細胞内流入などを介してCCK, GLP-1などの分泌を誘導する可能性が指摘されているが、メカニズムについては未知の点が多い。また、CCK, PYY, GLP-1などをもっとも強力に分泌誘導する脂質についても、G蛋白共役型受容体や

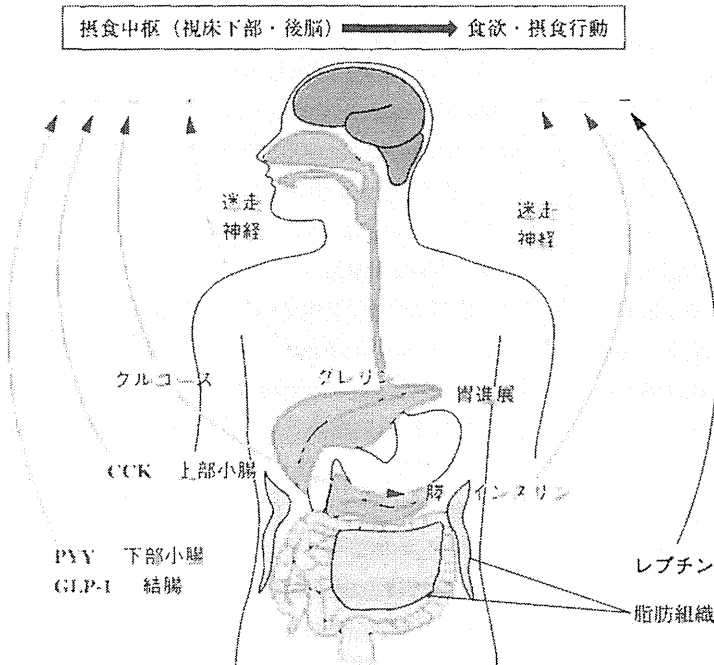


図1 摂食のフィードバック制御機構

食物が経口摂取されると、胃・十二指腸壁の伸展刺激が迷走神経求心路を介して摂食を抑制する。食物は消化管ホルモン〔コレシストキニン (CCK)、ペプチドYY (PYY)、グルカゴン様ペプチド (GLP)-1など〕の分泌を促し、これらは摂食中枢に作用することにより摂食を抑制する。胃から分泌されるグレリンは空腹時に血中濃度がピークとなるホルモンで、摂食を促進する。吸収されたグルコースなどの栄養素は視床下部に直接作用したり、あるいは膵β細胞からのインスリン分泌を促すことによる間接的作用により摂食を抑制する(以上は急性制御：青字)。一方、慢性的な脂肪組織重量の増加は脂肪細胞からのレプチンの産生・分泌を増加させることにより摂食を抑制する(慢性制御：黒字)

表 摂食抑制・亢進をおこすおもなホルモン・ニューロペプチド

| 産生部位  | 摂食抑制因子  | 摂食促進因子                              |
|-------|---|-------------------------------------|
| 末梢組織  | レプチン (脂肪細胞)<br>インスリン (膵β細胞)<br>コレシストキニン (上部消化管)<br>GLP-1(下部消化管)<br>PYY (下部消化管)<br>アミリン (膵β細胞) | グレリン (胃)<br>コルチゾール (副腎皮質)           |
| 中枢神経系 | α-MSH<br>CRH<br>セロトニン<br>ノルアドレナリン<br>CART<br>ニューロメジン S/U                                      | NPY<br>AGRP<br>MCH<br>オレキシン<br>ガラニン |

( )内は末梢組織におけるおもな産生部位

GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1, PYY: ペプチドYY, α-MSH: α-メラニン細胞刺激ホルモン, CRH: 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン, CART: コカイン・アンフェタミン調節転写産物, NPY: ニューロペプチドY, AGRP: アグーチ関連蛋白, MCH: メラニン凝集ホルモン

Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) などの関与を示唆する報告があるが、機序はよくわかっていない。

グレリンはアシル化修飾を受けたペプチドで、血中濃度が空腹時にピークとなり、摂食により速やかに低下する摂食促進ホルモンである。胃から分泌されたグレリンは体循環を介して中枢神経系のグレリン受容体、すなわち成長ホルモン分泌促進因子受容体 (growth hormone secretagogue receptor : GHS-R) を発現する細胞にも作用しうると考えられるが、摂食促進作用はおもに胃に分布する迷走神経終末の GHS-R を標的としたパラクリン作用であると考えられている。

### 3) 栄養素などの血中濃度上昇に応答した制御

消化管壁の物理的刺激、消化管ホルモンの分泌に引き続いて食物中の栄養素が吸収され、その血中濃度が上昇する。血中グルコース、アミノ酸、脂質代謝産物 (ケトン体、脂肪酸など) などを感知して摂食を調節するシステムの存在は古くから提唱されてきた。実際、視床下部には血中グルコース濃度の上昇により発火頻度が高くなるニューロン、逆に低くなるニューロンが存在することから、循環血液中のグルコースは直接、摂食中枢の神経活動を変化させることで摂食を調節しようと考えられる。

摂食に伴う GLP-1 などの分泌、血糖の上昇などは $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を促進する。食後に分泌されたインスリンは視床下部のインスリン受容体発現細胞に作用し、摂食を抑制する (図 1)。

## 2) 摂食の慢性制御

### 1) 脂肪細胞による制御

前述のように、個人の体重にはセットポイントがあり、これから大きく外れるような変化に対して生体は、食欲・摂食量を調節して元の体重に戻そうとする反応を示す (adipostat theory)。末梢の余剰エネルギーの大半は、栄養素の中で単位重量あたりのカロリーがもっとも高い脂質の形で脂肪組織に貯蔵されることから、脂肪組織量を感知して中枢神経系に伝えるシステムの存在が示唆される。レプチンは 16 kDa の蛋白質からなるホルモンで、脂肪組織重量に比例した量が脂肪細胞特異的に産生・分泌される。レプチンは主として視床下部弓状核に発現するレプチン受容体 LRb を介して摂食を抑制する (図

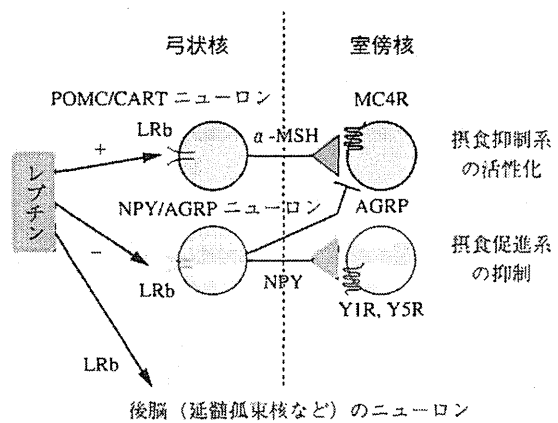


図 2 視床下部弓状核を構成するおもなニューロンとレプチンによる機能制御

レプチンは視床下部弓状核の POMC/CART ニューロン、NPY/AGRP ニューロンに存在するレプチン受容体 (LRb) を介してシグナルを伝達する。レプチンは摂食抑制性のニューロペプチドである  $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH) の前駆体プロオピオメラノコルチン (POMC) の遺伝子発現を促進し、摂食亢進物質であるニューロペプチド Y (NPY)、アグーチ関連蛋白 (AGRP) の遺伝子発現を抑制する。POMC からプロセッシングを経て産生された  $\alpha$ -MSH は投射先である室傍核のニューロンにおいて 4 型メラノコルチン受容体 (MC4R) を介して情報を伝達し、NPY は Y1R、Y5R を介して情報を伝達する。AGRP は MC4R に対する内在性のアンタゴニストとして作用することによりメラノコルチン系に拮抗し、摂食を促進する

2). レプチンやレプチン受容体の遺伝子変異はヒト、マウス、ラットのいずれにおいても単独で高度の遺伝性肥満の原因となることから、適正な体重の維持にはレプチンが正常に作用することが必須であることがわかる。

種々の病因により体脂肪量が著しく減少する全身性脂肪萎縮症の症例やモデル動物では、レプチン分泌不全とともに過食が認められる。この病態に対してリコンビナントレプチンを補償量投与することにより、脂肪組織は乏しいままであっても症例にみられる食後満腹感の欠如、モデル動物における過食のいずれもが改善する。一方、脂肪萎縮症モデルマウスにレプチン欠損マウス由来の脂肪組織を移植しても過食は改善されない。よって、脂肪萎縮症に伴う食欲亢進の主たる原因はレプチンの欠乏であると考えられる。

### 2) 環境温度と摂食量

冬眠のない哺乳動物では一般に、高温環境において摂食量は減少し、低温環境では増加する。これ

は、低温下における熱産生のニーズや体脂肪獲得のメリットを考えると理にかなった応答であり、いずれも視床下部に存在する体温調節中枢と摂食調節中枢のクロストークによるものと考えられている。

## 摂食中枢の神経ネットワーク

### 1 視床下部に局在する空腹中枢と満腹中枢

自律神経系の中核である視床下部には多くの神経核が存在し、これら神経核に局在する多様なニューロンが、体温、日内リズム、性腺機能・性行動、飲水、摂食などを制御している。実験動物において視床下部外側核を電気的に刺激すると過食となり、逆に同核を破壊すると餌を呈示しても食べようとせず衰弱に陥る。このことから、外側核は空腹中枢と考えられる。これに対し、視床下部腹内側核の電気刺激は動物の摂食意欲を消失させ、逆に破壊は過食を誘導することから、腹内側核は満腹中枢といえる。空腹中枢である外側核には血糖低下で発火頻度が高くなるニューロンが存在し、満腹中枢である腹内側核には血糖上昇により発火頻度が高くなるニューロンが存在する。空腹中枢、満腹中枢の存在は腫瘍などによる障害の部位と食行動異常との関連性の解析により、古くからヒトでも知られていた。室傍核の破壊は摂食亢進を、背内側核の破壊は摂食抑制を生じるが、これら神経核の役割は外側核、腹内側核ほど単純ではない。

### 2 末梢代謝情報のゲートウェイとしての視床下部弓状核

レプチンやインスリンなど末梢の栄養状態を反映するホルモンがまずアクセスする中枢部位は、視床下部弓状核と考えられている。CCKやグレリンからの情報も弓状核に到達するが、これらのシグナルはまずは延髄孤束核などの後脳の摂食中枢を介すると考えられている。視床下部と後脳の摂食中枢の関係については精力的に研究が行われつつある。

弓状核には2種類の重要なニューロン、すなわちいずれもプロオピオメラノコルチン (proopiomelanocortin: POMC) とコカイン・アンフェタミン調節転写産物 (cocaine and amphetamine regulated transcript: CART) を発現する摂食抑制系のニューロンと、ニューロペプチド Y (neuropeptide Y: NPY) とアグーチ関連蛋白 (agouti-related protein: AGRP) を

発現する摂食促進系のニューロンが存在する (表)。摂食抑制ホルモンであるレプチンは、POMC/CARTニューロンの活性化により、POMCからプロセシングされて生じる摂食抑制性の $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone:  $\alpha$ -MSH) の産生促進をおこす一方で、NPY/AGRPニューロンの活性を抑制することにより、NPY、AGRPの産生を抑制する。両者の効果により摂食は抑制され、エネルギー消費は亢進する (図2)。弓状核のPOMC/CARTニューロン、NPY/AGRPニューロンの多くがレプチン受容体を発現しており、レプチンにより直接の活性制御を受けることから、レプチン作用の一次ニューロンと考えることができる。これらの一次ニューロンはおもに室傍核の二次ニューロンに投射して情報を伝達する (図2)。摂食調節とエネルギー消費・基礎代謝の調節は、少なくとも視床下部のレベルにおいては神経核、ニューロン、投射経路を共有することが多い。

### 3 摂食中枢における情報の統合と摂食行動の誘導メカニズム

視床下部ニューロンの活性化や活性抑制がいかなる経路により空腹感や満腹感、食探索行動の誘導をひきおこすのかについては多くが未解明である。ラットにおける上位中脳切断は、唾液分泌、咀嚼、嚥下などの摂食動作そのものを障害しないことから、摂食動作の中枢は脳幹に存在し、視床下部は摂食動作中枢よりも上位に位置して摂食行動の開始や中止を指示していると考えられる。

一方、視床下部よりもさらに上位の制御系についても多くは明らかにされていない。視床下部は前頭前皮質や扁桃体からの密な投射を受けており、いつ、何を、どれだけ食べるかの決定には、これら上位中枢がかかっていると考えられる。扁桃体への入力としては嗅球からの投射がとくに重要であり、両側扁桃体を破壊した動物では食餌の内容、量の両方のコントロールが不可能となる。加えて、とくにヒトにおいては、情動や視覚刺激など大脳辺縁系、新皮質などからの入力も食欲・摂食行動に大きな影響を及ぼすと考えられる。しかしその解剖学的、生理学的実体はいまだ定かではない。

近年のfunctional MRIなどのイメージング技術の進歩により、食欲や空腹感・満腹感と関連して活動

性が変化する脳領域がヒトにおいて同定されるようになった。高次の食欲、摂食調節におけるこれら領域の機能的意義の解明が期待される。

個体のエネルギー貯蔵量が正常範囲を下回ると、視床下部領域などにおける摂食を促進する細胞の神経活動が亢進し、動物個体は空腹感を自覚して食探索行動、摂食動作を開始する。一方、エネルギー貯蔵量が十分になると満腹感を自覚し摂食行動を中止する。これらの変化は多くのインプットの複合的な総和として生じ、また短期～長期の種々のタイムスパンをもつ制御系の重複した作用により実現される。

#### ■ 摂食調節と報酬系のかかわり

動物にとって、食物の摂取は根源的欲求の充足である。近年、摂食中枢の機能制御に対する報酬系 (reward circuits) の関与が明らかとなってきた。報酬系とは、欲求が満たされたときに活性化し、その個体に快の感覚を与える神経回路のことである。麻薬などの薬物の摂取による報酬系の強い活性化は、さらなる薬物摂取への渴望とそのための行動を惹起し、薬物依存の原因となる。報酬系を担う中心的な回路は、中脳の腹側被蓋野から側坐核ないし前頭前皮質に投射するドパミン神経系であることがわかっている。実験動物で側坐核のドパミン局所濃度を測定すると、交尾や依存性薬物の摂取時と同様、摂食によってもドパミン濃度の上昇が観察される。側坐核の破壊動物やドパミン合成酵素の欠損動物においては摂食量が減少すること、中脳のドパミンニューロンの一部はレプチン受容体やGHS-Rを発現していることなどから、摂食調節と報酬系の密接な関連性が示唆される。

大麻の主成分のテトラヒドロカンナビノールの受容体であるカンナビノイド受容体は中枢神経系に広く発現分布し、生理的には内在性の脂質メディエータであるエンドカンナビノイド (アナンダマイド、2-アラキドノイルグリセロールなど) をリガンドとする。エンドカンナビノイドのシグナルは記憶、ストレス応答、食欲など広汎な中枢神経機能を調節している。カンナビノイド受容体のサブタイプであるCB1受容体の遺伝子欠損マウスは高脂肪食による肥満を発症し難く、またCB1受容体拮抗薬はヒト肥満症患者において明らかな体重減少効果と肥満に伴う代謝異常 (インスリン抵抗性、脂質異常症、

脂肪肝) の改善作用を示す。副作用として生じるうつや不安などの精神症状の問題が解決されねばならないが、依存性薬物の研究から明らかとなったこれら新しい摂食調節因子は、抗肥満薬開発の標的として期待されている。

### ■ 摂食調節異常による病態

#### ① 遺伝性肥満と二次性肥満

視床下部の空腹中枢や満腹中枢の発見に伴い、かつてFrölich症候群とよばれた、肥満と低ゴナドトロピン性腺機能低下症の合併症例は視床下部満腹中枢の機能障害であることが明らかとなった。視床下部病変に起因する肥満を視床下部性肥満とよぶ。

レプチンや、 $\alpha$ -MSHなどのニューロペプチドの遺伝子の同定により、レプチン、レプチン受容体、POMC、4型メラノコルチン受容体 (melanocortin-4 receptor: MC4R) などのそれぞれ単独の遺伝子異常が、ヒトにおいて肥満をもたらすことが明らかとなった。単一遺伝子変異による肥満のうち、現在までに機序が解明されているもののほとんどすべてがレプチン、あるいはレプチンの下流のシグナル分子の遺伝子異常により生じている。とくにMC4Rの遺伝子異常は頻度が高く、肥満者の4%に変異を同定したとの報告もある。

Kallmann症候群 (嗅覚異常を伴う)、Prader-Willi症候群 (筋緊張低下、耐糖能異常、知能低下などを伴う)、Bardet-Biedl症候群 (網膜色素変性症、多指症、知能低下などを伴う) などの遺伝性肥満症候群の中には原因遺伝子が同定されているものもあるが、摂食異常がおきるメカニズムはほとんどが未解明である。レプチンシグナルとの関連性の観点からの研究がすすめられている。

二次性肥満の原因としてはCushing症候群などの内分泌疾患によるもの、薬剤性のもの (とくに精神科領域の薬剤に多い) などがあり、临床上、鑑別がきわめて重要である。

#### ② 食事性肥満とレプチン抵抗性

もっとも多いタイプの原発性肥満である食事性肥満の原因は、カロリー摂取量が、基礎代謝・活動量によるエネルギー消費を上回ることによるエネルギーバランスの不均衡と考えられている。なぜ肥満者においては、摂食量がエネルギー消費に見合うレ

ベルにまで抑制されないのかは、未解決の問題である。過食には社会的、経済的、行動心理学的背景があることも多い。食事性肥満の症例では通常、体脂肪量の増加に見合った高レプチン血症が認められるが、レプチンの摂食抑制作用が十分に発揮されず過食が是正されない。レプチンを肥満症例に投与した臨床研究においても体重減少効果は限定的であり、レプチン作用の減弱、すなわち「レプチン抵抗性」の存在が示唆される。レプチン抵抗性の機序の解明は、食事性肥満の病態理解と治療法の開発にとってきわめて重要な課題である。

### 3 や せ

癌や慢性炎症などの消耗性疾患においては、血中の tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 、interleukin (IL)-6、IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカインの濃度が上昇している。これらがおもに視床下部メラノコルチン系 ( $\alpha$ -MSH/MC4R シグナル伝達系) を活性化することにより食欲不振とエネルギー消費の亢進をもたらす。その結果として体重減少を生じると考えられ

ている。食欲増進、栄養状態の改善は原疾患の予後改善のためにも重要な因子であることから、副作用なく食欲を亢進させる治療法の開発が期待される。

神経性食思不振症は精神科領域の異常を伴う難治性疾患である。性腺機能障害や甲状腺機能異常など、視床下部性の神経内分泌機能異常をしばしば合併する。しかし、摂食中枢の機能異常としての本症の病態は十分に解明されたとはいえず、今後の課題である。

### 参考文献

- ・ Melmed S, et al. Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed, Saunders, 2011
- ・ Hall JE, et al. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology, 11th ed, Elsevier- Saunders, 2006
- ・ Gardner D, et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th ed, McGraw-Hill Medical, 2011
- ・ Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. Obesity 2006 ; 14(Suppl.) : 1S-8S

(田中智洋)

## 5 レプチンのトランスレーショナルサイエンス—レプチン実用化に向けて—

## 1) レプチンの発見—意義とその特徴

## ● はじめに

Friedman らによる1994年のレプチンの発見<sup>1)</sup>が、現代の内分泌代謝病学・肥満の医学にもたらしたものは主に表1の4つに集約されると考えることができる。

本項では、肥満研究の歴史のなかにおいてレプチンの発見を位置づけ、レプチン実用化に向けた基盤情報としてのこれまでの基礎研究の成果と、レプチンのトランスレーショナルリサーチに向けた将来展望について概説する。

## 1 肥満の医学史—疾病としての肥満

## 1) 古代・中世の肥満観

肥満が古代から人類に存在したことは、オーストリアのドナウ川近傍で発掘された石器の女神像 (Venus of Willendorf 24,000 ~ 22,000 B.C.) にみられる豊満な肢体<sup>2)</sup>、エジプト新王国時代(1,570 ~

1,070 B.C.) のファラオのミイラの皮下脂肪厚<sup>3)</sup>、あるいは中国やインドの古文書などから明らかとなっている<sup>4)</sup>。

医学的見地からの肥満の記載は、古代ギリシャの Hippocrates (460? ~ 370? B.C.) の著作にすでに認められ、肥満が突然死のリスクとなること、肥満女性は月経異常や不妊症を伴うことが明瞭に記述されている<sup>5)</sup>。また古代ローマの Galen (129? ~ 200? A.D.) は生命にかかわる重症肥満に言及し、肥満治療の必要性和具体的方策としての、食餌制限、激しい運動、入浴を記載している<sup>6)</sup>。すなわち古代からすでにわれわれは、高度肥満の結果としての心血管イベントや内分泌異常のある程度において認識し、肥満が食事・運動療法により改善することを知っていたことがわかる。その後ヨーロッパ文明は中世を迎え、「摂生こそ肥満の治療」とする時代が長く続くこととなる。しかし肥満の原因は富裕者の飽食という認識のもとで、肥満治療の医学的必要性がどの程度認知されていたかは不明である<sup>7)</sup>。

## 3.1 レプチンの発見が内分泌代謝病学・肥満の医学にもたらしたもの

- ① 体脂肪量(肥満度)依存性に産生されエネルギー出納を制御するホルモンの存在を、その分子実体を明らかにすることにより証明した
- ② 脂肪細胞が内分泌臓器としてホルモンを分泌することで個体の代謝を制御することを示し「脂肪細胞科学」を創始した
- ③ レプチン・レプチンシグナル伝達系の遺伝子異常症発見の契機となり、新たな単一遺伝子変異による肥満症の同定と、発症メカニズムの解明をもたらした
- ④ 代謝異常症候群に対するレプチンの臨床応用の可能性をもたらした

## 2) 科学的考察の黎明

物理学の発展により熱量保存の法則が提唱されると、1700年代後半には Lavoisier や Laplace らは「生命体における熱量保存の法則」として、摂取エネルギーと消費エネルギーはバランスを保って制御されていると主張した<sup>8)</sup>。しかし、このバランス制御を担う体内の器官はその後長らく不明であった。

肥満の病因論の観点から、エネルギーバランスの制御器官に関する知識が大きく前進したのは、1900年前後のことである。このころ Fröhlich や



Babinskiは高度肥満と性腺發育不全を呈する症例の剖検で視床下部に占拠性病変を見出したことを相次いで報告した(Babinski-Fröhlich症候群)<sup>7)</sup>。彼らは視床下部と下垂体の形態学的連続性に基づき、視床下部腫瘍による下垂体機能不全が肥満の原因と考えたが、Erdheimは視床下部組織の破壊が肥満の原因であると主張した<sup>8)</sup>。この論争は1940年代にラットの視床下部神経核の選択的破壊が可能となり、後者に軍配が上がる形で解決をみた<sup>9)</sup>。それ以来現在に至るまで実験動物における視床下部破壊は肥満の病因・病態、エネルギー代謝調節の生理学研究において極めて重要な位置を占めることとなる<sup>8)</sup>。視床下部、特に腹内側核の破壊は摂食量の増加とエネルギー消費の減少の両方の機序により再現性をもって動物個体に肥満を誘導する<sup>7)</sup>。一方、FröhlichやBabinskiと相前後してCushingは特徴的な体脂肪分布を示す肥満者に下垂体腫瘍が認められることを発見し(Cushing症候群)、臨床的見地から体脂肪蓄積調節における視床下部と下垂体の重要性を確立した<sup>10)</sup>。

これら臨床的発見は、肥満の少なくとも一部は「食生活上の不摂生」や「富裕者の証」などという社会経済的アイコンや美容上の問題ではなく、ある種の疾病の一徴候として発現するものであることを示したといえる。

## 2) “肥満遺伝子” 探索の時代へ

### 1) 肥満の遺伝学的背景

「肥満が“親譲り”である」ことの科学的裏付けは、一卵性双生児と二卵性双生児の比較、実子と養子の一致率の検討から1980年代に得られた。肥満の遺伝的一致率は統合失調症、アルコール依存症、動脈硬化症よりも高い<sup>11)</sup>。また人口移動の少ないアイオワ州マスカティーン市の住民の遺伝子解析からは、体脂肪率の30～50%の間の差は比較的少ない数の遺伝子によって規定されていることが示唆された<sup>12)</sup>。

レプチン発見よりも前から、肥満を症候の一つとする遺伝性症候群はヒトでもげっ歯類でもいくつか知られており、部分的ながら遺伝学的解析も

なされていた。たとえば、ヒトで体幹部肥満、外性器の低形成、発達遅延を認めるPrader-Willi症候群の原因遺伝子は15q11-13に存在し、発症にはゲノムインプリンティングが関与することは1990年代初頭にすでにわかっていた<sup>13)</sup>。のちの解析により、Prader-Willi症候群発症には15q11-13に存在するsnoRNAの関与が示唆されているが<sup>14)</sup>、この遺伝子変異が肥満を惹起するメカニズムはいまだ謎に包まれている。また、肥満、網膜色素変性、多指症、学習障害、男性性腺機能低下、腎奇形を主徴とするBardet-Biedl症候群は古くから知られていたが、最近、BBS1～14など複数の染色体に存在する一見無関係の遺伝子群のいずれかの異常に起因することが明らかとなった。これらの一部はレプチンのシグナル伝達異常を引き起こす可能性が示唆されているが、その詳細は未解明である<sup>15)</sup>。

常染色体優性遺伝を示す肥満モデルマウスとしてはagouti yellow (*A<sup>y</sup>*)が有名である<sup>16)</sup>。*A<sup>y</sup>*/+マウスは、肥満、体長の伸長、黄色の体毛、乳腺・肝・膀胱腫瘍への感受性亢進を示す。*A<sup>y</sup>*/+の脂肪組織や皮膚を野生型に移植すると表現型が消失することから、*A<sup>y</sup>*/+における異常は細胞自律的なものではないことが予想され、中枢性の肥満発症機序が想定されていた。

### 2) 遺伝性肥満*ob/ob*・*db/db*マウスの同定

1920年代にマウスの近交系交配による疾病モデル動物の開発と解析を目的に設立されたアメリカのジャクソン研究所には、1950年前後に世界中から多くの系統のマウスが集められた。その中にそれまでから知られていたagouti yellowをはるかに上回る劣性遺伝性の高度肥満と過食、インスリン抵抗性糖尿病、不妊を示すマウスが含まれており、このマウス系統は肥満(*obese*)に因んで*ob*と名付けられた<sup>17)</sup>。これに引き続いて同じく肥満、不妊とともに*ob*より重度の糖尿病を発症する系統が見つかり、糖尿病(*diabetes*)に因んで*db*と名付けられた<sup>18)</sup>。これらの系統のホモ接合体の肥満マウスはそれぞれ変異遺伝子座を*ob*ないし*db*と表記することにより*ob/ob*、*db/db*と記載される。*ob/ob*と*db/db*は同じマウス系統に戻し交配を行う

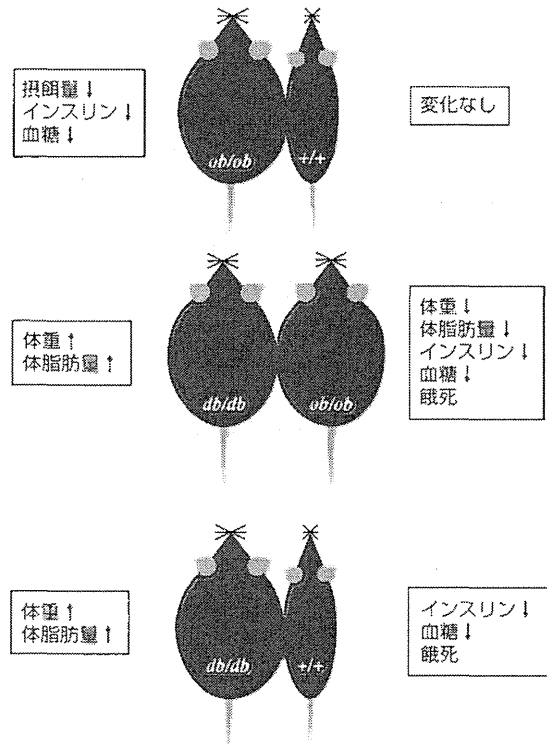
とほとんど同一といってよいほどに酷似した表現型を示す。そのため、はじめ *ob* と *db* は同一の遺伝子変異ではないかと考えられたが、これらの遺伝子座はそれぞれマウス第6、第4染色体にマッピングされ、異なる変異であることが示された。

ジャクソン研究所の Coleman は *ob/ob* や *db/db* の血液中には何らかの特殊な代謝調節物質があるのではと考え、*ob/ob*、*db/db* と野生型マウス、*ob/ob* と *db/db* マウスなどの組み合わせで併体結合実験を行った。併体結合実験 (parabiosis) とは、2匹のマウスの皮膚・皮下組織を縫い合わせることで、遺伝子型の異なる2匹のマウスの血液循環を相互に交通させる実験である<sup>19)</sup>。もし一方のマウスの血液中を循環する液性因子がそのマウスの表現型を規定しているならば、併体結合実験の結果、この表現型はもう片方のマウスにも出現するはずである。*ob/ob* と野生型の結合は *ob/ob* の過食を改善、*db/db* と野生型の結合は野生型の摂食を抑制して餓死させ、また *ob/ob* と *db/db* の結合では *ob/ob* が摂食抑制により餓死した<sup>20)</sup> (図1)。以上の結果から、Coleman は1978年に、満腹因子とこれに回答する満腹中枢の二者を仮定したうえで、*ob/ob* では血中を循環すべき満腹因子ができないため過食となって肥満を呈すのに対し、*db/db* では満腹因子は十分ないし過剰に産生されるが、満腹中枢が正常に回答しないために同様の過食と肥満を発症するという説を提唱した<sup>20)</sup>。この仮説は *ob/ob* や *db/db* の表現型をうまく説明できたが、満腹因子や満腹中枢の実体はその後も長らく不明であった。

### 3 レプチンの発見

#### 1) 遺伝子クローニングの成功

1986年、“肥満の臨床家・生理学者” Leibel と、“分子生物学者” Friedman は Coleman の満腹因子、すなわち *ob* 遺伝子の同定に向けた共同研究をスタートした。当時まだ黎明期にあったクローニング技術により、遺伝学的情報のみから変異遺伝子を同定するポジショナルクローニングは大事業であったことは想像にかたくない。1994年、Friedman らはついにマウスの6番染色体に *ob* 変異を同定



#### 3.1 *ob/ob*、*db/db*、*+/+* マウス間の併体結合 (parabiosis) 実験の結果

(Coleman DL, et al.: Obese and Diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 14: 141-148, 1978 を改変)

し、この遺伝子が167アミノ酸からなる蛋白をコードすると考えられることを明らかにした<sup>1)</sup>。さらに、*ob* では105番目のアルギニンがストップコドンに変わるナンセンス変異が認められること、*ob* 遺伝子のホモログはヒトにも存在し、アミノ酸レベルでマウスと84%という高い相同性を認めること、また、この遺伝子由来のmRNAは脂肪組織に特異的に発現していることを報告した<sup>1)</sup>。この遺伝子産物は  $\lambda \epsilon \pi \tau o \sigma$  (瘦せた) にちなんでレプチン (leptin) と名付けられた<sup>21)</sup>。

#### 2) ホルモンとしてのレプチン

レプチンの発見は世界中の研究者に興奮をもたらし、続く数年間の研究の長足の進歩の起動力となった。レプチンは脂肪細胞から体脂肪量を反映した量が合成・分泌され、血中を循環し、視床下部や脳幹のレプチン受容体発現細胞を主たる標的

として作用することで、摂食抑制とエネルギー消費の亢進により動物個体を痩せさせる<sup>21-23</sup>。さらに、*db* 遺伝子がレプチン受容体をコードすることが明らかとなった<sup>24, 25</sup>。ことで、Colemanによる満腹因子-満腹中枢仮説の先見性が物質レベルにおいて証明された。

### 3) ヒト肥満の原因としてのレプチン・レプチンシグナル遺伝子異常の同定

レプチンの同定と前後して、時代は遺伝子クローニングの全盛時代となり、数年以内にはヒトのレプチン遺伝子異常症<sup>26</sup>、レプチン受容体遺伝子異常症<sup>27</sup>や下流のシグナル伝達にかかわる多くの因子の遺伝子異常症が次々と報告された。現在、単一遺伝子異常による肥満のうち、遺伝子産物の分子機能と肥満発症との間の関係が明確になっているものはほとんどがレプチンの情報伝達にかかわる遺伝子の変異である(図2)。ラットの肥満モデルである *fa/fa* がレプチン受容体の遺伝子変異であること<sup>28</sup>、脂肪組織特異的に発現すると考えられたレプチンが胎盤からも産生されること<sup>29</sup>など、レプチン発見のあと、数年以内に新しい知見が次々と報告された。

## 4) レプチン発見の生理学的意義

### 1) 長らく不明であった体脂肪量維持の分子メカニズム

健康なヒトを短期間の絶食や過食で痩せさせたり太らせたりしても、日頃の環境に戻すとまもなくほぼ試験開始前の体重に戻る。このことからレプチン発見より以前から、エネルギー制御中枢である視床下部には、体内のエネルギー貯蔵量を感じし、これを一定に保つ機能が存在することはすでに定説であった<sup>30</sup>。しかし体内のエネルギー貯蔵量がいかなる機構で視床下部に伝達されるかは不明であった。Colemanはこれが *ob/ob* マウスに欠落し、*db/db* マウスの血中に過剰に存在する満腹因子だと考えた。ColemanやKennedyなど当時の研究者達は、はじめグルコースや脂質などの栄養物質や自律神経求心路を介した情報伝達経路を候補として考えたが、エネルギー情報の伝達経路

の同定には至らなかった。

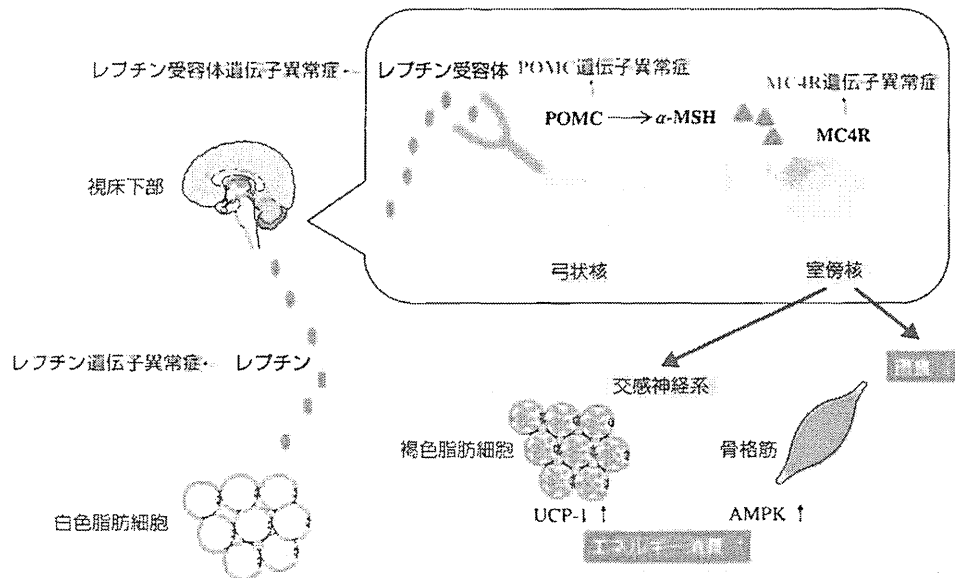
### 2) エネルギー代謝恒常性におけるレプチンの役割

レプチンはまさにこのエネルギー代謝制御の“missing link”と考えられた。なぜならレプチンはエネルギー貯蔵庫である脂肪組織から分泌され、体脂肪量に比例した血中濃度を示し、視床下部の受容体を介してシグナルを伝達するという意味でColemanの満腹因子の条件を完全に満たしていたからである<sup>1</sup>。エネルギー貯蔵庫に過ぎないと考えられていた脂肪細胞がホルモンを分泌することで個体の代謝制御を担う、という新しいパラダイムの出現は、脂肪細胞由来の分泌因子の探索競争をもたらし、アディポネクチンなどの多くの脂肪細胞由来生理活性物質(アディポサイトカイン)の発見へと繋がった<sup>31</sup>。しかし現在でもなお、レプチンがほかのアディポサイトカインと一線を画するのは、レプチンが、1783年にLavoisierやLaplaceが提唱した「動物個体のエネルギー保存則」成立の必要条件であることが証明されている唯一のアディポサイトカインであることである。欠損が *ob/ob* やヒトレプチン遺伝子異常症のような明確なエネルギーバランス破綻を惹起するアディポサイトカインはレプチンにおいてほかには見つかっていない。この意味において、エネルギー代謝の生理学へのレプチン発見の寄与は極めて大きい。

## 5) レプチンの臨床応用への展開

### 1) 食餌性肥満における「レプチン抵抗性」

げっ歯類へのレプチン投与は摂食活動を強力に抑制し<sup>31</sup>、褐色脂肪組織の脱共役蛋白(UCP)-1遺伝子発現の亢進<sup>32</sup>や骨格筋AMPキナーゼの活性化<sup>33</sup>により個体のエネルギー消費を増加させる。レプチン発見当初、げっ歯類での劇的な「やせ」効果の報告から、レプチンのヒト肥満治療薬としての有望性が世界中の注目の的となった。しかし、肥満者を対象とし減量効果の評価すべく開始されたレプチン投与試験の結果は、一定の効果は得られたものの必ずしも芳しいものではなかった<sup>34</sup>。



**レプチンのおもなシグナル伝達経路とその構成分子の遺伝子変異による肥満**

白色脂肪組織から分泌されたレプチンは循環血漿中を介して視床下部弓状核のレプチン受容体発現細胞に作用する。弓状核レプチン受容体発現細胞の一部はプロオピオメラノコルチン(POMC)を産生し、前駆体であるPOMCが切断されて $\alpha$ -MSHが産生される。POMCニューロンの多くは視床下部内の室傍核のメラノコルチン4型受容体(MC4R)発現細胞に投射しており、 $\alpha$ -MSHがMC4Rに結合することにより、シグナルがさらに下流伝達される。レプチン、レプチン受容体、POMC、MC4Rの遺伝子変異(赤字)はいずれも単独でヒト高度肥満を発症することが知られており、遺伝子欠損マウスも概ね同様の表現型を呈することから、ヒトおよびマウスの体脂肪量(adiposity)の制御におけるレプチンシグナル系の重要性が示唆される。レプチンシグナルにはNPY系等、ほかの経路も知られているが、本図では省略した(田中智洋, 他: 肥満の遺伝素因, 門脇孝, 他(編)カラー版糖尿病学—基礎と臨床, 西村書店, 453-459, 2007を改変)

マウスやラットにおいても、高脂肪食を与えることにより誘導した食餌性肥満モデルにおいては、血中レプチン濃度は肥満度を反映してすでに高値であり、このような病態にさらにレプチンを投与してもほとんど「やせ」させることはできない<sup>35</sup>。高脂肪食負荷ではレプチンによる骨格筋AMPキナーゼ活性化作用が減弱することはその一因と考えられる<sup>36</sup>。食餌性肥満における「レプチン抵抗性」のメカニズムについては多くの検討がなされているが<sup>37-39</sup>、その分子実体はいまだ不明である。

**2) レプチンの適応疾患と適応拡大への期待**

新しいホルモンの発見は血中濃度の測定による新しい疾病概念や病態の理解とともに、精製ないし遺伝子組換え体を用いたホルモン療法への展開に直ちに結びつく<sup>40</sup>。そしてホルモン療法が最も

劇的に効果を示すのは常に当該ホルモンが不足した病態である。実際、著しい低レプチン血症を示すレプチン遺伝子異常症の少年<sup>26</sup>に対して少量のレプチンを補償する治療が行われたところ、肥満や合併する糖脂質代謝異常は劇的な改善が認められた<sup>41</sup>。レプチン遺伝子異常症のホモ接合体は非常にまれな病態であるが、ヘテロ接合体では血中レプチン濃度の軽度低下と体脂肪の軽度増加を示すことが知られており、レプチン補充治療の対象候補となりうると考えられる<sup>42</sup>。

先天性ないし後天性の機序で脂肪組織が欠失する脂肪萎縮症では主としてレプチン欠乏に起因するインスリン抵抗性の糖尿病や脂質代謝異常を呈する。レプチンには摂食抑制作用とは独立したインスリン感受性亢進作用があり、脂肪萎縮症の代謝異常に長期にわたって極めて有効で安全である<sup>43, 44</sup>。脂肪萎縮症へのレプチンのトランスレー