

シヨナルリサーチについては他項で詳述される。

レプチンの臨床応用の展望としては現在すでに臨床試験が行われているものを含め3つの方向性が考えられる(表2)。

現時点では表2の①を中心に臨床応用への取り組みがなされている。

アミリンのように併用によりレプチン作用を増強するとされる薬剤やホルモンも明らかとなってきているが、必ずしもそのメカニズムは明らかではなく、抵抗性改善か相加作用かの峻別も明確ではない。レプチン抵抗性発症の分子機序の解明に立脚した、肥満症のレプチン治療法の開発が切望される。

#### ●— おわりに

レプチンは動物個体のエネルギー貯蔵量を中枢神経系に伝達する、生理的に極めて重要な因子である。レプチンはまた性腺機能促進作用や骨代謝調節、血圧上昇など多彩な生理作用を有し、エネルギーバランスとこれら生理機能との調整の役割を担っている。

レプチンの絶対量やレプチン作用の欠乏がヒトの代謝異常症候群の病態基盤をなすことは多くのエビデンスからすでに明白であり、適切な対象疾患の選択と治療戦略の樹立さえ可能となれば数多くの内分泌代謝疾患・病態に対して極めて有効で

あるものと期待される。

(山中智洋)

#### 参考文献

- Zhang Y, et al. : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 372 : 425-432, 1994
- Christopher LCE Witcombe. : Venus of Willendorf. art history resources. 2003 (<http://arthistoryresources.net/willendorf/willendorffdiscovery.html>)
- Michalopoulos A, et al. : Morbid obesity and hyperomnolence in several members of an ancient royal family. *Thorax* 58 : 281-282, 2003
- 宮崎 滋 : 肥満治療の歴史. *治療学* 41 : 111-116, 2007
- Bray GA : Obesity : historical development of scientific and cultural ideas. *Int J Obes* 14 : 909-926, 1990
- Hervey GR : Regulation of energy balance. *Nature* 222 : 629-631, 1969
- 藤原貴為, 他 : Babinski-Frolich 症候群. *日本臨牀(別) 新領域別症候群シリーズ 内分泌症候群(第2版) 1* : 16-18, 2006
- Kennedy GC : Experimental hypothalamic obesity. *Proc R Soc Med* 44 : 899-902, 1951
- Brobeck JR : Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiol Rev* 26 : 541-559, 1946
- Cushing HW : The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50 : 137-195, 1932
- Stunkard AJ, et al. : The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322 : 1483-1487, 1990
- Moll PP, et al. : The genetic and environmental sources of body mass index variability : the Muscaline Ponderosity Family Study. *Am J Hum Genet* 49 : 1243-1255, 1991
- Nichols RD, et al. : Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342 : 281-285, 1989
- Cavaille J, et al. : Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 14311-14316, 2000
- Davenport JR, et al. : Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Curr Biol* 17 : 1586-1594, 2007
- Wolff GL, et al. : Prenatal determination of obesity, tumor susceptibility, and coat color pattern in viable yellow (A<sup>vy/a</sup>) mice. The yellow mouse syndrome. *J Hered* 77 : 151-158, 1986
- Ingalls AM, et al. : Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 41 : 317-318, 1950
- Hummel KP, et al. : Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 153 : 1127-1128, 1966
- Rous P : Parabiosis as a test for circulating anti-bodies in cancer : first paper. *J Exp Med* 11 : 810-814, 1909
- Coleman DL, et al. : Obese and Diabetes : two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 14 : 141-148, 1978
- Halaas JL, et al. : Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269 : 543-546, 1995
- Tartaglia LA, et al. : Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83 : 1263-1271, 1995
- Considine RV, et al. : Serum immunoreactive-leptin

### Ⅴ レプチンの臨床応用の展望

#### ①レプチン欠乏状態への補充治療

- ・脂肪萎縮症<sup>43, 44)</sup>
- ・1型糖尿病へのインスリン・レプチン併用療法<sup>45)</sup>
- ・るい瘦に伴う視床下部性腺機能低下症<sup>46)</sup>
- ・るい瘦に伴う骨代謝異常<sup>47)</sup>
- ・体脂肪に比し相対的低レプチン血症を示すレプチン遺伝子異常症ヘテロ接合体症例<sup>23)</sup>

#### ②正常血中レプチン濃度を示すインスリン抵抗性症候群への応用

- ・2型糖尿病<sup>39)</sup>
- ・インスリン受容体異常症 (Rabson-Mendenhall 症候群)<sup>48)</sup>

#### ③レプチン抵抗性を示す肥満症症例に対する治療

- ・食事制限等による減量の補助・維持<sup>49)</sup>
- ・肥満患者に対するレプチンとアミリンの併用療法<sup>50)</sup>

- concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 : 292-295, 1996
- 24) Lee GH, et al. : Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379 : 632-635, 1996
- 25) Chen H, et al. : Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor : identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84 : 491-495, 1996
- 26) Montague CT, et al. : Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387 : 903-908, 1997
- 27) Clement K, et al. : A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392 : 398-401, 1998
- 28) Takaya K, et al. : Nonsense mutation of leptin receptor in obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet* 14 : 130-131, 1996
- 29) Masuzaki H, et al. : Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 3 : 1029-1033, 1997
- 30) Keeseey RE : Physiological regulation of body weight and the issue of obesity. *Med Clin North Am* 73 : 15-27, 1989
- 31) Matsuzawa Y : The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 580 : 2917-2921, 2006
- 32) Satoh N, et al. : Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system. *Neurosci Lett* 249 : 107-110, 1998
- 33) Minokoshi Y, et al. : Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 415 : 339-343, 2002
- 34) Heymsfield SB, et al. : Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults : a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282 : 1568-1575, 1999
- 35) El-Haschimi K, et al. : Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 105 : 1827-1832, 2000
- 36) Tanaka T, et al. : Skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation parallel metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification. *Diabetes* 54 : 2365-2374, 2005
- 37) Bjorbaek C, et al. : Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1 : 619-625, 1998
- 38) Tanaka T, et al. : Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 5 : 395-402, 2007
- 39) Kusakabe T, et al. : Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia* 52 : 675-683, 2009
- 40) Nakao K, et al. : Translational research of novel hormones : lessons from animal models and rare human diseases for common human diseases. *J Mol Med* 87 : 1029-1039, 2009
- 41) Farooqi IS, et al. : Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341 : 879-884, 1999
- 42) Farooqi IS, et al. : Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 4141 : 34-35, 2001
- 43) Ebihara K, et al. : Long-term leptin-replacement therapy for lipotrophic diabetes. *N Engl J Med* 351 : 615-616, 2004
- 44) Ebihara K et al. : Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 532-541, 2007
- 45) Miyanaga F, et al. : Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-deficient diabetes. *Diabetologia* 46 : 1329-1337, 2003
- 46) Chou SH, et al. : Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 : 6585-6590, 2011
- 47) Sienkiewicz E, et al. : Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism* 60 : 1211-1221, 2011
- 48) Cochran E, et al. : Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 1548-1554, 2004
- 49) Rosenbaum M, et al. : Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest* 118 : 2583-2591, 2008
- 50) Moon HS, et al. : Leptin and amylin act in an additive manner to activate overlapping signaling pathways in peripheral tissues : in vitro and ex vivo studies in humans. *Diabetes Care* 34 : 132-138, 2011

# フーリッヒ症候群 Fröhlich's syndrome

[ICD-10] E23.6

[特記事項] 厚生労働省小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患

**疫学** 国内推定有病率/不明 (1974年8月~1979年8月の5年間に全国で32例の集計あり<sup>1)</sup>)

年齢/古典的には二次性徴遅延として指摘 (年齢15~58歳, 平均年齢24.7歳<sup>1)</sup>)

男女比/古典的には男性における病態を指す (男性30例, 女性2例<sup>1)</sup>)

**診断** 主徴: 二次性徴遅延, 性腺機能低下症, 肥満

診断の手順: 肥満と二次性徴遅延を認める症例で疑い, 内分泌学的に視床下部性性腺機能低下症を診断することで確定. LH-RHテストで低反応, 連続刺激で反応性の回復傾向.

合併症: 視床下部性小人症, 視床下部性甲状腺機能低下症や尿崩症など. 他の視床下部-下垂体系の障害. 占拠性病変による場合には頭痛や視野障害の合併も多い.

病因診断: 画像診断において視床下部病変を検出. ただし画像上病変を認めない特発性もある.

鑑別: 体質性思春期遅発症 (しばしば単純性肥満に合併), Kallmann症候群 (嗅覚異常), Prader-Willi症候群 (筋緊張低下, 耐糖能異常, 知能低下), Laurence-Moon-Bardet-Biedl症候群 (網膜色素変性症, 多指症, 知能低下), Cushing病など

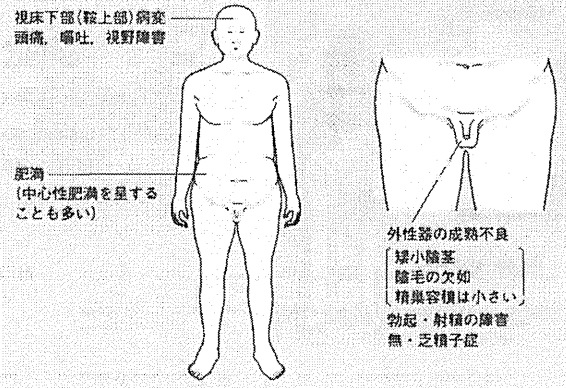
**治療** 器質的病変に対しては原疾患の治療を行う. 特発性の場合, 第一選択はゴナドトロピン刺激ホルモンの投与であるが, 骨端閉鎖後の男性ならテストステロンも選択肢に入る. 肥満に対しては単純性肥満と同様, 食事療法が中心とされる. 将来的には障害部位によりレプチン, メラノコルチン受容体アゴニスト等が有効な可能性も想定され, 今後の研究が期待される.

**関連語・同義語** 脂肪性器異栄養症 (adiposogenital dystrophy), Babinski-Fröhlich syndrome

**関連団体・学会** 国際内分泌学会/国際肥満学会/日本内分泌学会/日本肥満学会

**解説** 1900年にBabinskiが17歳女子, 1901年にFröhlichが14歳男子におい

**所見**



て高度の肥満と性腺発育不全の合併を報告した<sup>2)</sup>. いずれも剖検で下垂体から視床下部近傍の腫瘍が同定されたことにより, 疾病としての概念が確立された. 腫瘍 (頭蓋咽頭腫が最も多いが, 髄膜腫その他も報告がある), サルコイドーシス, 脳炎, 小頭症, Friedreich運動失調症, 多発性硬化症, 外傷など病因はさまざまであり, 器質的病変を認めない特発性の症例も報告されている

画像診断技術の進歩や, モデル動物を用いた詳細な解析よりも前の時代に, ゴナドトロピン刺激ホルモン分泌による性成熟制御と, 摂食・エネルギー代謝制御の2つが, 視床下部の互いに近接した領域により担われていることを示した点に, 本症候群の歴史的重要性があるといえる. (田中智洋)

[文献] 1) 厚生省特定疾患脳下垂体機能障害調査研究班: 中枢性肥満に関する実態調査 昭和54年度総括研究事業報告書 主任 熊原雄一, 1980, p.33.  
2) 藤原貴子ら: Babinski-Fröhlich症候群, 2006: 日本臨牀別冊 新領域別症候群シリーズ 内分泌症候群 第2版: 1: 16-18.

# クラインフェルター症候群 Klinefelter's syndrome

[ICD-10] Q98.1

[\*特記事項] 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 臨床調査研究分野小児慢性特定疾患の対象疾患

**疫学** 頻度/一般男性人口の0.1~0.2%

無精子症患者の約10%

男女比/表現型は男性

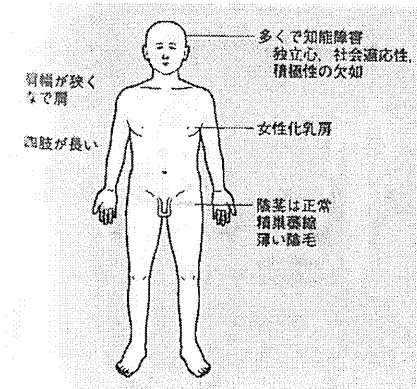
**病因** 生殖細胞の第1成熟分裂時や第2成熟分裂時の染色体不分離, 受精卵の成熟分裂時の不分離現象などに由来する染色体異常で, X染色体が2つ以上, Y染色体が1つ以上存在する. 47,XXYが70~80%を占め, 次いで46,XY/47,XXYのモザイクが多

**検査所見** 男性不妊症が主訴, 精巣萎縮. 通常は無精子症, LH・FSH高値, テストステロン低値.

**診断** 染色体検査でX染色体が2つ以上, Y染色体が1つ以上.

**治療** 孝児希望に対しては, 精巣内精子回収法-卵細胞質内精子注入法. 精巣内精子回収法による精子回収率は約50%.

**所見**



**合併症** 骨粗鬆症, 糖尿病, 甲状腺機能異常, 悪性腫瘍など.

**関連語** 無精子症, 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症

**解説** 1942年にKlinefelterらが, 精巣萎縮, 無精子症, 女性化乳房などを伴った複数の症例を報告. 1959年にJacobsとStrongが, この疾患の染色体構成が47,XXYであることを明らかにした. 亜型として48,XXXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY, 49,XXXXYYや種々のモザイクなども報告されている.

(日浦義仁, 松田公志)

代  
内  
分  
泌

