

## 2. 肥満とメタボリックシンドローム —アディポサイトカインから—

船橋 徹\*

糖尿病，高血圧，高脂血症は頻度の高い疾患であるが，これらが偶然重なるのではなく，上流に共通の基盤をもって集積する独立した病態が「メタボリック・シンドローム」である。初めシンドローム X と名付けられ，循環器領域のシンドローム X と区別するためメタボリック・シンドローム X となり，さらにメタボリック・シンドロームとなったもので，代謝異常症候群とも訳されるが，代謝疾患でなく動脈硬化の基礎病態として重要である。

メタボリック・シンドロームが近年増加した背景には，過栄養，運動不足という環境変化があり，肥満の中でも腹腔内臓脂肪が蓄積する「内臓脂肪型肥満」が上流因子として重要である。

内臓脂肪蓄積によりいかにして多彩な病態がおこるか。われわれはその疑問に答えるため，脂肪組織がどのような遺伝子を発現しているかを検討した。その結果，驚くべきことに，従来単なる余剰エネルギーの蓄積臓器と考えられていた脂肪組織が，さまざまな生理活性物質を合成・分泌する巨大な内分泌臓器でもあることがわかり，「アディポサイトカイン」と名づけた。アディポサイトカインは本来脂肪組織自身の代謝に重要な働きをもつが，脂肪蓄積時の分泌異常が個体全体に影響を与える。内臓脂肪は特に分泌蛋白遺伝子頻度が高く，この中で線溶系調節因子 PAI-1 は内臓脂肪蓄積時に過分泌され，血栓性疾患発症にかかわる。

「アディポネクチン」は遺伝子解析過程で見出した新規脂肪細胞分泌因子で，ヒト血中に高濃度で存在するが，内臓脂肪蓄積時には血中濃度は低下する。本分子は抗糖尿病，抗動脈硬化作用を持ち，このような生体防御分子が分泌不全に陥ることがメタボリック・シンドロームの病態形成に重要である。

レプチン，レジスチンなど次々に新規分子が発見され，世界的にアディポサイトカイン研究の気運が高まっている。脂肪細胞の生体防御機能という生命科学的命題とともに生活習慣病の病態解明という医学的見地からも重要なテーマである。

### Obesity and the Metabolic Syndrome—Aspects from Adipocytokines—

TOHRU FUNAHASHI Department of Internal Medicine and Molecular Science, Osaka University, Graduate School of Medicine



\*ふなはし・とある：大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科講師。昭和54年金沢大学医学部卒業。昭和61年大阪大学医学部附属病院医員。平成4年大阪大学医学部助手。平成9年同講師。平成12年現職。主研究領域/内科学。内分泌代謝学。循環器病学。

#### Key words

アディポネクチン  
アディポサイトカイン  
内臓脂肪  
メタボリックシンドローム

## 1. メタボリックシンドロームとは

糖尿病，高脂血症，高血圧は頻度の高い疾患であるが，これらが偶然重なるのではなく，上流に共通の基盤をもって重積する病態が「メタボリックシンドローム」である。「代謝異常」症候群と訳されることもあるが，代謝疾患ではなく，動脈硬化の基盤として重要な病態である。

それではメタボリックシンドロームの上流に存在する「共通基盤」とは何か？肥満がこれらの疾患を高頻度に合併することは古くから知られている。世界のグローバルスタンダードである BMI 30 (kg/m<sup>2</sup>) 以上の肥満は，わが国ではわずか 2~3% である。しかし肥満に伴う疾病の頻度が他国に比し少ないかというそうではない。BMI のみでは病態の把握は十分ではない。内臓脂肪型肥満は，疾病を高率に合併するハイリスク肥満である。日本肥満学会は，肥満を BMI 25 以上という「身体状況」と定義し，内臓脂肪型肥満は，独立した疾患単位，「疾病」とした。内臓脂肪蓄積はメタボリックシンドロームの上流因子として，全てではないにせよ，かなりの位置を占める。

## 2. アディポサイトカイン概念の確立

欧米でメタボリックシンドロームの定義が試みられているが，症候の羅列に留まり，分子基盤を反映するものではない。そもそも，病態に大きな役割を果たす脂肪細胞機能の分析がこれまで十分行われているとはいえない。内臓脂肪蓄積がなぜ多彩な病態を引き起こすのか？その問いに答えるため，脂肪組織がどのような遺伝子を発現しているかを解析した。その結果，脂肪組織，特に内臓脂肪が，多彩な生理活性物質を含む分泌蛋白遺伝子を

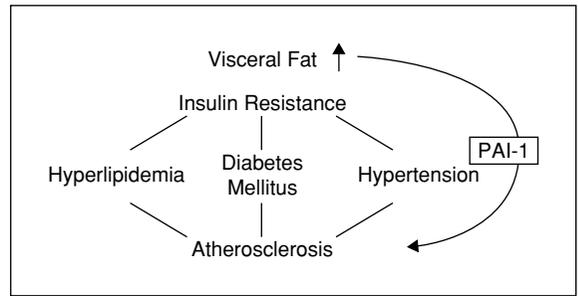


図1 Asipo-vascular Axis  
内臓脂肪蓄積と動脈硬化を直接結ぶ軸が存在する。

高頻度に発現していることが明らかになった。この中には，血管機能に直接影響を与える，線溶系調節因子 Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) や，血管平滑筋細胞増殖因子 Heparin binding EGF-like growth factor (HB-EGF) が含まれ，特に内臓脂肪蓄積時に発現が増加し，血中濃度も上昇する。つまり内臓脂肪蓄積はマルチプルリスクを介するのみでなく，脂肪細胞由来因子の分泌異常による，より直接的な血管傷害機構が存在する (図1)<sup>1)</sup>。

そこで，これら脂肪組織由来生理活性物質を総称するものとして「アディポサイトカイン」の概念を示した。アディポサイトカインは，本来脂肪細胞自身の機能や周辺環境の維持のために重要な働きを持つが，分泌異常が個体全体の代謝に影響をもたらす。たとえば TNF $\alpha$  は，インスリン受容体のシグナル伝達を阻害し個体のインスリン抵抗性に関与するとされるが，脂肪細胞自身にとって，グルコース流入の抑制はトリグリセライドのさらなる蓄積を阻止し防御的である。レプチンについても同様のことがいえる。アディポサイトカイン発現は，脂肪が蓄積すれば全て増えるわけではない。アンジオテンシノーゲン発現量は肥満で減少するが血中濃度は増加し，脂肪組織量増加が発現量を凌駕する。蓄積部位に

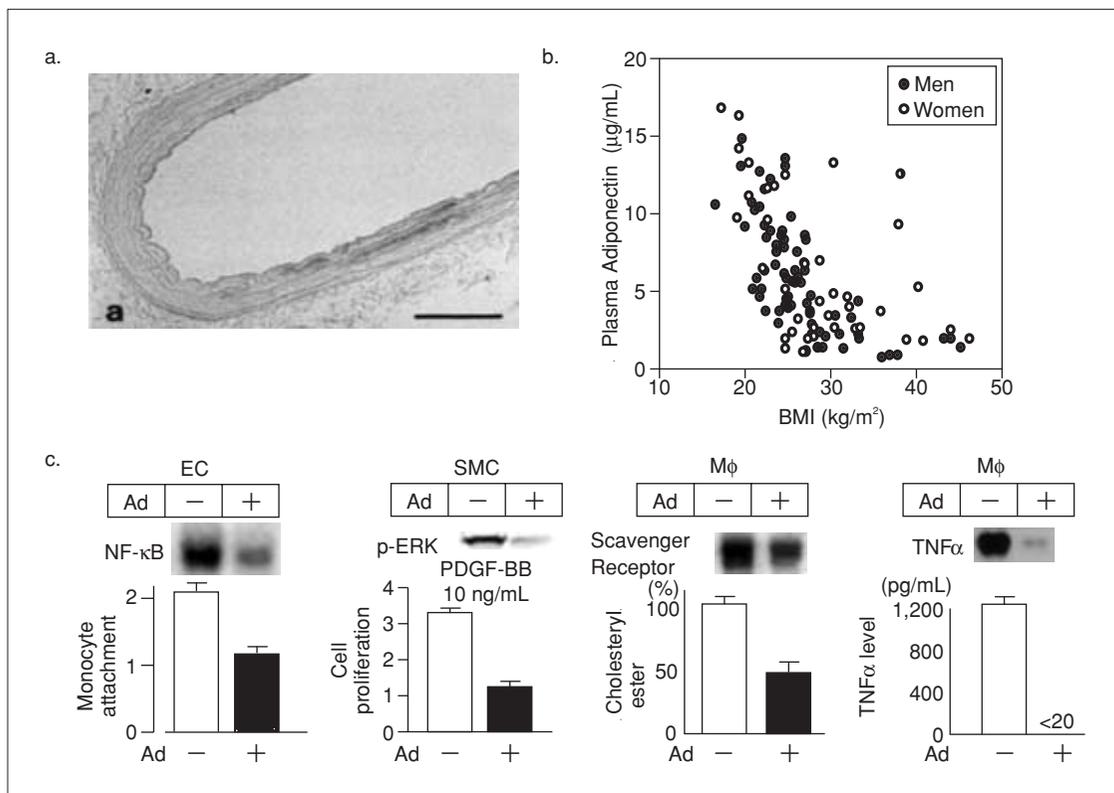


図2 アディポネクチンの局在(a), 血中濃度(b)と血管壁構成細胞に対する作用(c)

よる差異もあり、レプチンはより皮下脂肪量と、PAI-1はより内臓脂肪量と相関する。

当時解析された遺伝子の約70%は機能未知で、新たなアディポサイトカインの存在が予想された。アディポネクチンは、ライブラリーに最も頻回に出現した脂肪組織特異的遺伝子Adipose Most Abundant Gene Transcript 1 (apM1)の産物である。このような遺伝子が未知であったことは、いかに脂肪組織が注目されていなかったかを物語る。

### 3. アディポネクチンの発見

アディポネクチンは、コラーゲン様ドメインと補体様ドメインからなる分泌蛋白である。この分子は2つの際立った性質を持つ。

一つは、血管が傷害を受けると傷害血管壁に集積することである(図2a)。このような性質をもつがために「アディポネクチン」と名づけた。もう一つの特徴は、ヒト血中に5~10 µg/mLという極めて高濃度で存在し、脂肪組織特異的分子であるにもかかわらず肥満、特に内臓脂肪蓄積者で血中濃度が低下することである(図2b)。それではこの分子は、どのような生理作用をもっているのだろうか？

### 4. アディポネクチンと動脈硬化

血管内皮細胞は傷害をうけるとICAM-1, VCAM-1などの接着分子を発現し、流血中の単球を接着する。接着した単球は内皮下に進入し、TNFα, HB-EGFなどのサイトカインを

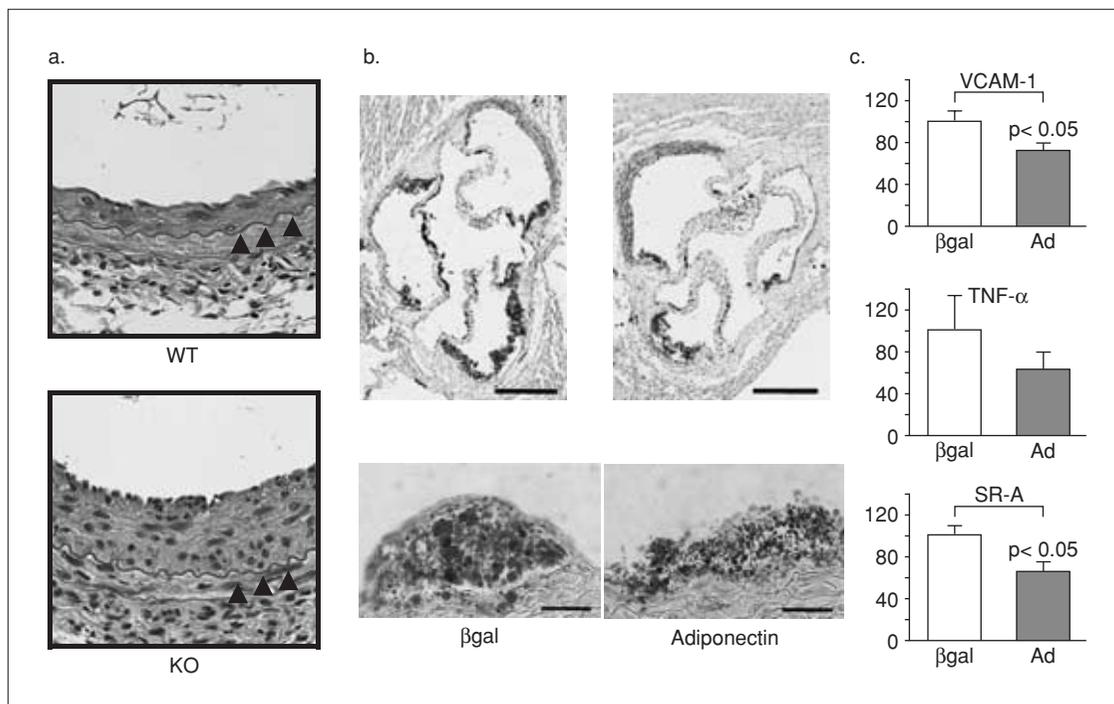


図3 アディポネクチンノックアウトマウスの内膜肥厚 (a) と過剰発現マウスの動脈硬化抑制 (b) および血管局所の遺伝子発現 (c)

分泌して、中膜血管平滑筋細胞の内膜への遊走、増殖を促すとともに、コレステロールを蓄え泡沫細胞となる。これが動脈硬化の初期反応である。アディポネクチンを培養血管内皮細胞に加えておくと、単球接着が抑制される(図2c)<sup>2)</sup>。これは、接着分子発現を調節する転写因子 NF-κB の活性化を抑制することによる。血管平滑筋細胞に対しては、増殖因子の共通シグナルである MAPkinase 経路を抑制することにより、過剰な増殖反応を抑制する(図2c)。マクロファージに対しては、TNFα やクラス A スキャベンジャー受容体発現を抑制して、泡沫化を抑制する(図2c)<sup>3)</sup>。このようにアディポネクチンは、動脈硬化に対し防御的な作用を持つ。冠動脈疾患症例では、BMI、年齢、性を合わせた対照群に比べ、血中アディポネクチン濃度は有意に低値を示

した。

そこで、アディポネクチンを遺伝的に欠損するマウスを作成した。このノックアウトマウスは血管傷害に過剰に反応し、野生型より強い内膜肥厚をきたした(図3a)<sup>4)</sup>。脂肪細胞が動脈硬化に対する防御因子を分泌しているが、過栄養環境下で分泌不全が起こり、これが動脈硬化疾患の発症につながるという、全く新しい機構が明らかになった。

## 5. アディポネクチンと糖尿病

2型糖尿病は粥状動脈硬化疾患を好発する血管病である。2型糖尿病で血中アディポネクチン濃度を検討すると、大血管障害合併例で低下していたが、それだけでなく血中アディポネクチン濃度が低いほどインスリン感

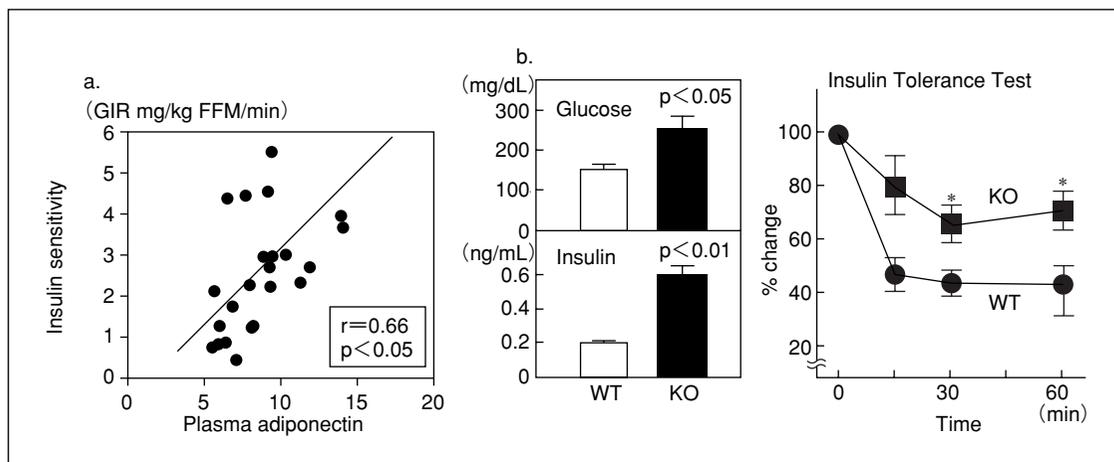


図4 アディポネクチン濃度とインスリン感受性 (a) およびノックアウトマウスにおけるインスリン抵抗性 (b)

受性は低下、つまりインスリン抵抗性状態にあることが明らかになった (図4 a)<sup>5)</sup>。そこでノックアウトマウスの糖代謝を調べると、通常食下では血糖値もインスリン感受性も正常であったが、高脂肪高ショ糖食下で飼育すると、野生型より強いインスリン抵抗性が生じた (図4 b)。このノックアウトマウスは、血管傷害に対し動脈硬化を、食事負荷によりインスリン抵抗性をきたす、メタボリックシンドロームのモデルであると考えられた<sup>6)</sup>。

アディポネクチン分泌不全は、基本的には過栄養という環境負荷により招来されるが、一義的に血中濃度が低下する遺伝子異常は、この分子の意義を明らかにするうえで重要である。血中濃度低下を伴う変異症例(R112C, I164T)は糖尿病のみでなく、高血圧、高脂血症の頻度が高く、動脈硬化疾患の合併率も高い。まさしくメタボリックシンドロームの形質を有した<sup>7)</sup>。

以上の臨床的、基礎的研究により、アディポネクチンは動脈硬化、糖尿病の発症を抑制する生体防御因子で、過栄養によって分泌不全が起こることが、メタボリックシンドロ

ームの多彩な病態形成に重要であることが明らかになってきた。脂肪細胞がこのような生体防御因子を分泌しているとは、わずか数年前には想像もできなかったことである。

## 6. アディポネクチンの医療応用

それでは、血中アディポネクチン濃度の上昇が、実際に動脈硬化疾患や糖尿病の予防につながるのだろうか。

粥状動脈硬化を好発するアポEノックアウトマウスにアディポネクチンを過剰発現させたところ、動脈硬化病変の進展が抑制された (図3 b, c)<sup>8)</sup>。培養系での結果や、インスリン抵抗性のないアポEノックアウトマウスでの過剰発現の結果から考え、動脈硬化防御効果はインスリン抵抗性改善を介した二次的なものではない。ヒトにおいても、血中アディポネクチン濃度が高い群は、有意にその後の心血管合併症発症率が低いことが示されてきている。糖尿病を高率に発症する Pima Indian の研究を中心に、血中アディポネクチン濃度が高い群はその後の糖尿病発症率が低

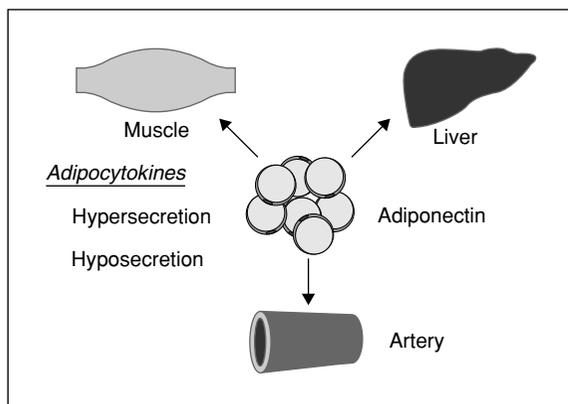


図5 脂肪細胞中心仮説

アディポサイトカイン過剰分泌：分泌不全が種々の臓器の代謝に影響を与える

いことも示されてきている<sup>9)</sup>。重要なことは、本分子が糖尿病そのものの発症のみでなく、病気の本態である粥状動脈硬化と深く関連していることである。

以上より、血中アディポネクチン濃度を増加させることが予防医学上重要である。アディポネクチンは常に血中に多量に存在する分子で、サイトカインやホルモンのように微量で局所に作用する物質とは異なる。大きなゆったりとした増減が病気と関連する。血中濃度を増加させる要因として、最も重要なものは生活習慣の改善、内臓脂肪の減少であり、さまざまなアディポサイトカインが是正される。しかしライフスタイル改善を達成することは容易でなく、サポートする薬剤の探索も望まれる。チアゾリジン誘導体は、当初インスリン感受性増強剤として開発されたが、アディポネクチン血中濃度を増加させ、単なる血糖降下薬でなく動脈硬化疾患も予防しうることについても今後の検討が待たれる<sup>10)</sup>。新たな薬剤の開発にも期待がもたれる。血中アディポネクチン濃度の上昇にはさまざまなアプローチ（脂肪細胞分化促進など）が考えられるが、より特異性が高く安全性の高いものが要求される。

臨床的、基礎的検討から、アディポネクチンを肥満症治療、特に動脈硬化疾患予防に応用する資料がようやく蓄積されてきた。コレステロールや血糖値は、すでにリスクとしての地位が確立され、特にコレステロールについては、どの程度低下させれば、どの程度予防しうるかもほぼ確立された。血糖値コントロールによる予防効果は未だ議論がある。アディポネクチンは、これらの指標に比べまだまだデータを蓄積する必要があるが、過栄養時代において重要なマーカーとなる可能性を秘めている。

## おわりに

脂肪細胞は余剰エネルギーを備蓄するのみでなく、筋肉、肝臓、さらに血管の機能や代謝に影響を与える(図5)。これら他臓器にシグナルを伝えるのがアディポサイトカインである。内臓脂肪蓄積時には多様なアディポサイトカインが変化するが、この中でアディポネクチンは、動脈硬化疾患の基盤となるメタボリックシンドロームに重要な役割を果たすと考えられる。

## 【文献】

- 1) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, *et al* : Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996 ; 2 : 800—803.
- 2) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, *et al* : Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 ; 100 (25) : 2473—2476.
- 3) Yokota T, Oritani K, Takahashi I, *et al* : Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000 ; 96 (5) : 1723—1732.
- 4) Matsuda M, Shimomura I, Sata M, *et al* : Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002 ; 277 (40) : 37487—37491.
- 5) Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, *et al* : Circulating

concentrations of the adipocyte protein, adiponectin, are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type-2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1126—1133.

- 6) Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, *et al* : Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes : a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002 ; 51 ( 7 ) : 2325—2328.
- 7) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, *et al* : Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP 30. *Nat Med* 2002 ; 8 ( 7 ) : 731—737.
- 8) Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, *et al* : Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002 ; 106 ( 22 ) : 2767—2770.
- 9) Matsuda M, Shimomura I, Sata M, *et al* : Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002 ; 277 ( 40 ) : 37487—37491.
- 10) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, *et al* : PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001 ; 50 ( 9 ) : 2094—2099.

---

## 質 疑 応 答

---

**座長(松澤)** ありがとうございます。ご質問があればお願いします。

**岸本忠三(日本医学会副会長)** 非常にプリミティブな質問ですが、同じ脂肪が皮下に貯まっているのと内臓に貯まっているので、なぜ病気になったりならなかったりするのかわかりません。その答えとしては、出すものが違う、あるいは出すものの量が違う。内臓の脂肪細胞からはアディポサイトカインが多量に出てくるとしたら、脂肪細胞には違ったサブセットがあるのか。あるいはいる場所によって外からのシグナルが違うのか。それから、アディポネクチンは脂肪細胞から出る。ところが脂肪細胞が増えたら減っている。そうすると、脂肪細胞がもう一つそれを抑えるようなものをつくるのかといった点に関してはいかがですか。

**船橋** まずロケーションの問題ですが、皮

下脂肪を内臓に植えたらどうなるかという実験をしている人もいて、それはやはり病態に関係してきます。われわれももともと内臓脂肪は腸間膜という膜から発生してきますので、発生の起源が違ふだろうと、出ている遺伝子をサブトラクションしていろいろ比較してみました。ところが、大きくサブトラクションすると、どちらかの脂肪組織に特異的なものは何も残らなくなるので、多少とも内臓脂肪、皮下脂肪は性質は同じようなものであろう。

ところが場所、内臓脂肪は腸管から吸収された栄養の通り道にあることが非常に大事です。内臓脂肪と皮下脂肪の遺伝子のパターンはそれぞれ違います。たとえば PAI-1 は内臓脂肪で発現が多いし、レプチンは皮下脂肪で発現が多い。そうしたパターンが違うことが、病態に関係しているのだらうと思われま

す。アディポネクチンがなぜ減るかということ、これもまだわかっていませんが、必ずしも遺伝子発現レベルで下がっているばかりではないようです。内臓脂肪そのものを培養している人がヨーロッパにおられて、それによれば内臓脂肪から出てきた分泌液の中にほかの脂肪細胞のアディポネクチンの発現を抑える物質があることが示されています。内臓脂肪から出てくるものが、何かを介して皮下脂肪のアディポネクチンの発現も抑えている可能性がいまのところ考えられています。

**座長** TNF $\alpha$  はその一つということですが、それだけではないだらうと思います。

**中尾一和(京都大)** Pima Indian におけるアディポネクチンのネガティブリスクファクターという表現をされました。Pima Indian の解析は非常に重要だと思えますが、ほかのネガティブリスクと証明されているものが明確に出ていません。Pima Indian におけるアディポネクチンのネガティブリスクと、いまままで報告されている  $\beta_3$  のミューテーション

のネガティブリスク、同じポピュレーションで比較した場合のリスクの大小はいかがでしょうか。

**船橋** たとえば遺伝子の多型とどちらが高いかということですが、それはデータを持っていないので、わかりません。

**中尾** そうすると、アディポネクチンがメジャーかどうかわかります。Pima Indianのインスリン抵抗性に何本の柱があるのか。3本の柱なのか、2本の柱なのか、5本の柱なのかということですが、ポピュレーションによって違うかもしれませんが、いままで報告されているものとの比較を知りたいですね。

**船橋** どのくらい強いということですね。その程度はわかりませんが、たとえばアドレナリン受容体の多型はその人にとっては変えられない。しかしながら、アディポネクチンの濃度はさまざまな方法によって変えることができる。それがリスクファクターとして大事ではないかと思えます。

**門脇 孝**(東京大) いまの中尾先生の質問ですが、私たちが見いだしたアディポネクチンのイントロン2のSNP 276、血中レベルを下げるSNP 276は、私どもの計算によると日本人の糖尿病の遺伝的な素因の15%ぐらいを説明できますので、かなりメジャーなものではないかと思っています。

二つ質問があります。第1点は岸本先生の質問とも関連すると思えますが、単純に運動不足や過栄養があった場合に、内臓脂肪肥満をきたす人と皮下脂肪肥満をきたす人は、何によって決まっているのか。そこに遺伝要因あるいは環境要因がどのくらい関係するのかということですが。

第2点は、アディポネクチンは先生も示されたようにさまざまな多量体を取っていて、3量体、6量体、12量体、18量体とあります。先生は先ほどアディポネクチンの病気との関連を考えた場合に4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  という数値を示

されました。私たちは男性と女性では女性のほうが12量体、18量体が多いことを発表しています。先生方はさまざまな分子種の中で、どのような分子種が動脈硬化や糖尿病に対して最もプロテクティブに働くかというデータを持っていらっしゃいますか。

**船橋** 最初の皮下脂肪型と内臓脂肪型がどのように異なってくるかということに関して、遺伝子については門脇先生がお示しになっていると思いますが、これといったものはまだないのではないかと。いまわかっているのは、性差としては女性よりも男性が内臓脂肪型肥満が非常に多い。しかも、30歳を超えてくると非常に多い。女性でも閉経を過ぎると多いことから、次に益崎先生が発表されると思いますが、何らかのホルモンが関係しているのではないかと。それ以外にどんな遺伝子が関係しているかは、これからみていかないとはいけないことです。

アディポネクチンのレベルに関しては、われわれのところではSDSですべてをバラバラにして測っていますから、モノマーの濃度です。ただ、ゲル濾過分析をしてみると、冠動脈疾患で低いのは多量体が非常に減っていることがわかっていますので、多量体のかたちが非常に大事だろう。基準値の濃度としてはいまのモノマーの濃度で多くの臨床的意義が蓄積されていると思えます。

**江崎 治**(国立健康・栄養研) いままでのアディポネクチンノックアウトマウスのデータは、三つくらい報告されていますが、普通の食事の場合では糖尿病を発症していません。ところが先生のヒトのミューテーションでは、糖尿病の発症頻度はかなり高いですね。お聞きしたいのは、そういう人は何か負荷がかかっている状態、たとえば高脂肪食を食べているという状態で発症しているのか。マウスのことを考えると普通の状態では発症しないと思いますが、ミューテーションがある人

に何か特徴があれば、教えてください。

**船橋** マウスのデータには遺伝的なバックグラウンドの問題があって、もともと糖尿病になりやすいC57BLというバックグラウンドで行っています。だから長く飼っておくと、野生型もある程度上がってきて差がなくなってしまいます。ただ、通常食下ではほとんど何も起こりません。負荷がかかったときのみ働く防御的なものであるというのが、この分子の特徴と言ってもよいかと思います。

ヒトの場合は二つの変異を出していますが、ある程度症例が集まっているのはI164Tという変異で、それが9家系あります。9家系の症例を調べてみると、少し肥満度が高い。長い間そういう変異を持った人が持続していると、栄養の負荷がかかってメタボリックシンドロームの形質を出しやすい状況にあるのではないかと考えています。

**座長** マウスのノーマル食というのは昔の日本食みたいなもので、現代社会の人はほとんど過栄養と運動不足の中で生活していますから、負荷をかけているのとあまり変わらないということだと思います。

**井村裕夫**(日本医学会幹事) 大変おもしろいお話をありがとうございました。日ごろ先生の論文をフォローしていないので見当違いの質問になるかもしれません。松澤先生のお話にありましたように、人類進化の歴史を見ると大部分は低栄養の状態で来ています。もちろんその前の動物も全部そうだろうと思います。そうすると、なぜ生物はアディポネクチンを進化させてきたのかということが一つ問題として浮かび上がります。血管壁が障害されたときに病変を少なくするという意義はあると思いますが、それだけではなかなか説明できないように思います。たとえばノックアウトマウスですとほかにどんな病変が起こるのか、もし検討しておられたらおうかがいしたいと思います。

**船橋** 非常に大事なポイントだと思えます。これは糖尿病や動脈硬化の防御ホルモンであるといいながら、過栄養になったら血中濃度が下がってしまうのでは、全く役に立っていないだろうというのが普通の考え方で、われわれが考えるのは、これは皮下脂肪にも出ていて、おそらく生体侵襲反応が加わったときに生体が示す防御反応、たとえば創傷治癒機転の際に、PDGF(血小板由来増殖因子)などが出てきますが、それが過剰に働かないように和らげる働きをしているのではないか。ノックアウトマウスで傷をつくと治癒が遅れますから、もともと創傷治癒をコントロールしているものではないかと思えます。

**井村** この遺伝子は系統発生的にどのあたりから出てくるのですか。

**船橋** それは存じません。

**座長** 脂肪細胞がものすごい量をつくっていますから、もともと血清蛋白のようなことだったのだろうとわれわれは思っています。このごろ肝臓の線維化を抑えともいわれていますから、体の消防隊みたいなもので、さまざまなところをパトロールしながら火事をボヤだけで抑えておくようなことをしているのではないか。それであれだけ多量にあるのではないかと思っています。

**中尾** 船橋先生と門脇先生が両方お立ちだったので、ぜひ聞きたいと思いました。私などのようなホルモンワールドの住民、岸本先生のようなサイトカインワールドでやってこられた方、この二つから比較しますと、今度のアディポネクチンワールドは大変新しい情報システムであると言わざるをえない。

血中濃度の問題と門脇先生などが報告されているレセプターの問題を合わせると、たとえばホルモンとサイトカインのレセプターの数を考えると、1個当たりの細胞が持っている数はホルモンのほうが圧倒的に強い。サイ

トカインのレセプターの数、ホルモンと比べて細胞当たり非常に少ない。その中間的なものもありますが、代表的なものは圧倒的に差がある。アディポネクチンワールドになると血中濃度は莫大です。最終的なサイトアクションメカニズムはこれから明らかにされるだろうということですが、レセプターレベルで効率のよいシステムなのか、効率の悪いシステムなのかということも含め、非常に新しいワールドを提案しておられるのが非常に重要な点だろうと思います。そのあたりの先生のお考え、イマジネーションはいかがでしょうか。

**船橋** おっしゃられるとおりで、もしこれ

がレセプターとの関係でないと働かないとすれば、ものすごい数のレセプターが細胞の表面にないといけない勘定になります。ですからおそらくそういうものではなく、もっと大きな流れの中で増えたり減ったりして、細胞の環境を保護しているものだと思います。ただこれが非常に大事なものは、病態によって高かったり低かったりする。それを測ることによって、その人に今後起こるであろう病態がある程度予測できる。それを動かすのがわれわれ医療に携わる者の役割ではないかと考えています。

**座長** ありがとうございました。