

# 1. 肥満の分子機構 —レプチンを中心に

中尾 一和\*

肥満症は、糖尿病、高血圧症、高脂血症などをしばしば合併し、動脈硬化症を発症するメタボリック症候群 (Metabolic Syndrome) の主要な構成疾患である。肥満症の増悪はこれらの合併する疾患の病態をさらに悪化させる。それゆえに、肥満症は代表的な生活習慣病であり、メタボリック症候群の中で、より上流に位置すると考えられる。これまでインスリン抵抗性症候群とも呼ばれるメタボリック症候群の病態の中核としてインスリン抵抗性が注目されてきたが、近年になり脂肪細胞が多種類のホルモンやサイトカインを産生し、分泌して肥満症の成因や合併する生活習慣病の病態形成にあずかっていることが明らかになってきた。また、視床下部に作用する多種類の摂食調節因子が発見され、肥満症の発症に関与するとともに交感神経系などの自律神経系に作用してエネルギー代謝や血圧などの変化をもたらすことも証明されてきた。

レプチンは、遺伝性肥満マウスの病因遺伝子の研究で発見された肥満遺伝子に由来するホルモンで、脂肪細胞より分泌され、主に視床下部の受容体を介して強力な摂食抑制やエネルギー消費亢進をもたらすことより、その作用不足は肥満症の成因に重要な役割を有すると考えられている。実際にヒトにおいて、レプチン遺伝子異常症、レプチン受容体遺伝子異常症、レプチンの作用経路の下流に存在するメラノコルチン type 4 受容体遺伝子異常症等の家系が発見され、著しい肥満症を呈することより、ヒトにおいてもレプチン系の作用不足の病因的意義が証明されている。一方、血中レプチン濃度は、ほとんどの肥満者において体脂肪量に比例して上昇している。すなわち、一般的には肥満者はレプチン抵抗性による作用不足の状態にあると考えられている。

われわれはすでに、重症肥満者と同様に血中濃度が正常者の約10倍に上昇するレプチン過剰発現トランスジェニックマウスの作製に成功し、全身の脂肪組織が消失する程度の著しいやせを呈することを報告し、トランスジェニック *skinny* マウスと命名した。このマウスでは、インスリン感受性亢進を伴う糖代謝亢進と交感神経活動亢進を伴う血圧上昇、雌では性腺機能異常を呈することを証明した。また、脂肪萎縮性糖尿病モデルマウスとトランスジェニック *skinny* マウスを交配すると脂肪萎縮性糖尿病で認められるインスリン抵抗性や脂肪肝が正常化すること、1型糖尿病モデルマウスや2型糖尿病モデルマウスでもレプチンが糖代謝改善に有効であることを証明し、2002年5月に倫理委員会の承認を得て、脂肪萎縮性糖尿病患者へのレプチンの臨床応用を開始して1年が経過した。その著しい効果と **Translational Medicine** 実施中に経験した問題点について報告する。

## Molecular Mechanism of Obesity—Focusing on Leptin

KAZUWA NAKAO Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine



\*なかお・かずわ：京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌代謝内科教授 昭和48年京都大学医学部卒業 昭和59年京都大学医学部第二内科助手 平成2年同講師 平成4年同教授 平成14年現職 主研究領域 / 内分泌代謝学 特に Metabolic Syndrome (生活習慣病) を対象とした Translational Medicine .

### Key words

肥満症  
レプチン  
肥満遺伝子  
脂肪萎縮性糖尿病  
(脂肪ジストロフィー)

## 1. 肥満症とメタボリック症候群 (Metabolic Syndrome), 生活習慣病

肥満症は、糖尿病、高血圧症、高脂血症などをしばしば合併し、動脈硬化症を発症するメタボリック症候群 (Metabolic Syndrome) の主要な構成疾患である。メタボリック症候群と行政用語である生活習慣病 (Life-style Related Disease) とは定義は異なるものであるが、中核となる本体はオーバーラップしている。肥満症の増悪は、これらの合併する疾患の病態をさらに悪化させる。それゆえに、肥満症は代表的な生活習慣病であり、生活習慣病やメタボリック症候群において、より上流に位置すると考えられる (図1)。これまでインスリン抵抗性症候群とも呼ばれるメタボリック症候群の病態の中核としての分子基盤インスリン抵抗性が注目されてきたが、近年になり脂肪細胞が多種類のホルモンやサイトカインを産生・分泌して、肥満症の成因や合併するメタボリック症候群の病態形成にあずかっていることが明らかになってきた (図

2)。

## 2. 肥満の分子機構

肥満は、エネルギー消費に比して過剰のエネルギー摂取によって脂肪細胞に脂肪が過剰に蓄積した状態であるが、日本肥満学会ではこれに起因する健康障害を有するか、健康障害が生じやすい内臓脂肪蓄積型肥満を肥満症と定義している。

多彩な脂肪細胞由来因子の発見に加えて、視床下部に作用する多種類の摂食調節因子が発見され (表1)、摂食による肥満症の発症に関与するとともに、交感神経系などの自律神経系に作用してエネルギー代謝、下垂体機能、血圧などの変化をもたらすことも証明されてきた。

## 3. 脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンの意義

レプチンは、遺伝性肥満マウスの病因遺伝子の研究で発見された肥満遺伝子に由来する

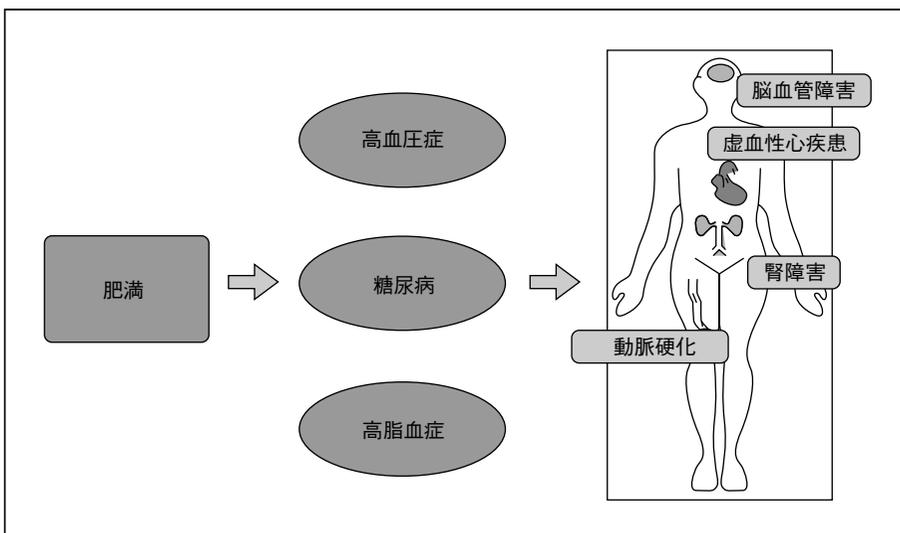


図1 Metabolic Syndrome の上流に位置する肥満

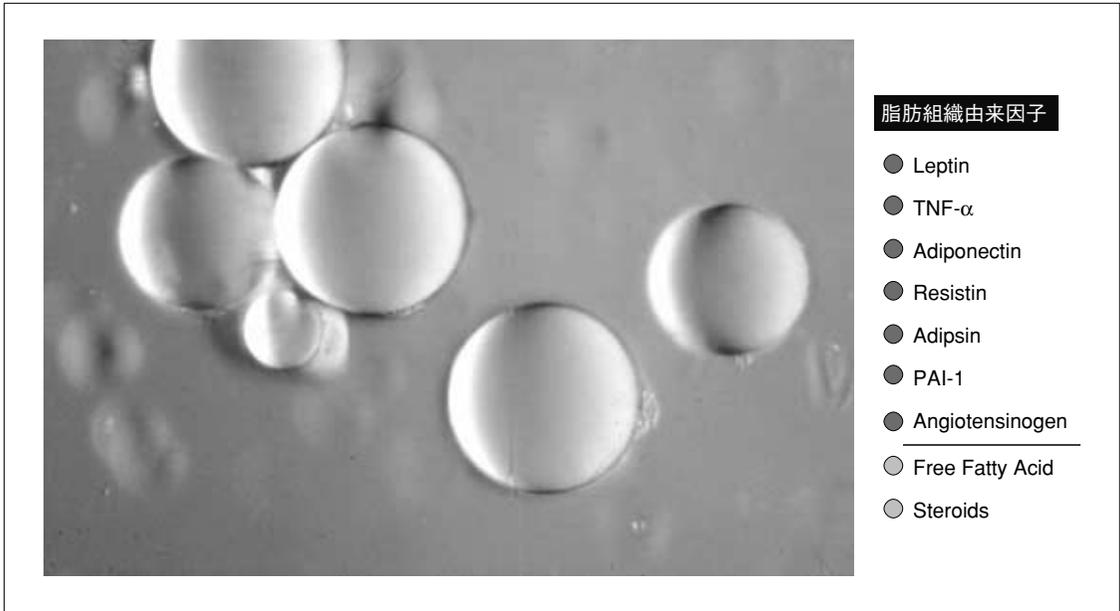


図 2 最大の内分泌臓器である脂肪組織の脂肪細胞と脂肪細胞由来因子

表 1 摂食調節因子

摂食促進	摂食抑制
Glucocorticoids	Leptin
Neuropeptide Y (NPY)	Insulin
Agouti-related peptide (AGRP)	Amylin (islet amyloid polypeptide)
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Proinflammatory cytokines (IL1-β, TNFα)
Noradrenaline	Ciliary neurotrophic factor (CNTF)
Galanin	α-Melanocyte stimulating hormone (derived from POMC)
Opioid peptides (β-endorphin and dynorphin)	Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)
Orexins (hypocretins)	Corticotropin releasing hormone (CRH)
γ-aminobutyric acid (GABA)	Urocortin
Growth hormone releasing hormone (GHRH)	Cholecystokinin (CCK)
Ghrelin	Serotonin
	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
	Glucagon-like peptide-2 (GLP-2)
	Bombesin
	Neurotensin

ホルモンで、脂肪細胞より分泌され、主に視床下部の受容体を介して強力な摂食抑制やエネルギー消費亢進をもたらすことより、その作用不足は肥満の成因に重要な役割を有すると考えられる。実際に、ヒトにおいてレプチン遺伝子異常症、レプチン受容体遺伝子異常

表 2 ヒト肥満症の単一病因遺伝子

- Leptin Gene
- Leptin Receptor Gene
- Prohormone Convertase 1 Gene
- Proopiomelanocortin Gene
- Melanocortin 4 Receptor Gene
- SIM 1 Gene

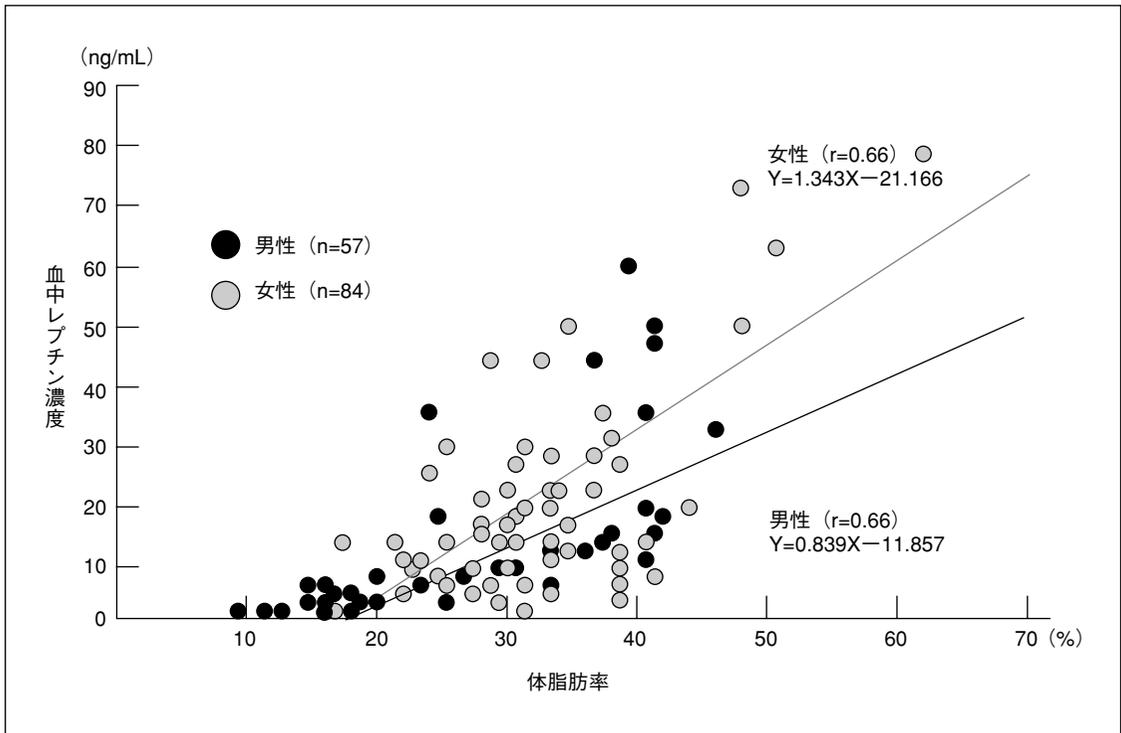


図3 ヒトの血中レプチン濃度と体脂肪率の相関

症，レプチンの作用経路の下流に存在するメラノコルチン type 4 受容体遺伝子異常症等の家系が発見され，著しい肥満症を呈することより，ヒトにおいてもレプチン系の作用不足の病因的意義が証明されている(表2)．一方，血中レプチン濃度は，ほとんどの肥満者において体脂肪量に比例して上昇している(図3)．すなわち，一般的には肥満者はレプチン抵抗性による作用不足の状態にあると考えられている．

われわれはすでに，重症肥満者と同様に血中濃度が正常者の約10倍に上昇するレプチン過剰発現トランスジェニックマウスの作製に成功し，全身の脂肪組織が消失する程度の著しいやせを呈することを報告し，トランスジェニック skinny マウスと命名した．このマウスでは，インスリン感受性亢進を伴う糖代謝亢進と交感神経活動亢進を伴う血圧上昇，

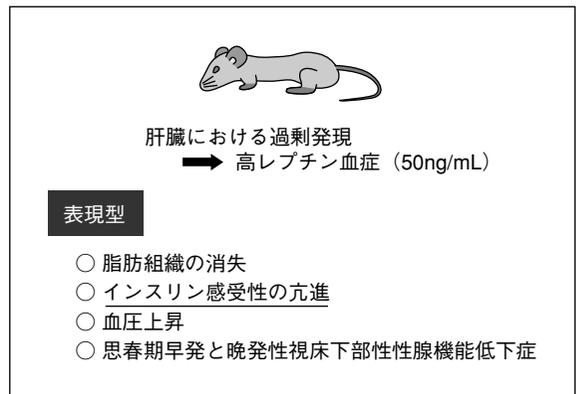


図4 Transgenic Skinny Mice

雌では性腺機能異常を呈することを証明した(図4)．また，脂肪萎縮性糖尿病モデルマウスとトランスジェニック skinny マウスを交配すると，脂肪萎縮性糖尿病で認められるインスリン抵抗性や脂肪肝が正常化することを証

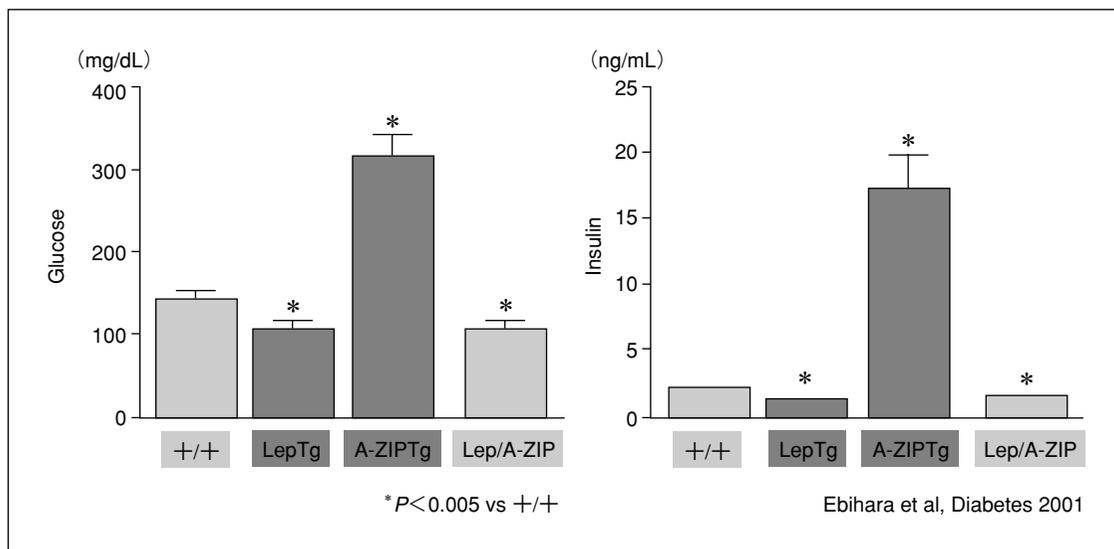


図5 脂肪萎縮性糖尿病モデルマウス (A-ZIPTg) の血中グルコースとインスリン濃度におけるレプチン過剰発現の効果

表3 京都大学医学部「医の倫理委員会」への申請

申請番号 331 「レプチンによる脂肪萎縮性糖尿病の治療」 申請日 2001年10月4日 承認日 2002年4月19日							
症例	年齢	性	発症	脂肪萎縮	BMI	体脂肪率 (%)	血中レプチン (ng/mL)
1	12歳	女	後天性	全身性	15.4	5.2	0.92
2	29歳	男	先天性	全身性	13.3	4.7	0.82
3	19歳	男	先天性	全身性	20.0	5.0	1.23

明した(図5)。さらに、インスリン抵抗性糖尿病モデルであるストレプトゾシン糖尿病マウスや、2型糖尿病モデルであるKKAyマウスでもレプチンが糖代謝改善に極めて有効であることを証明した。

#### 4. レプチンの展開医療 (Translational Medicine)

2001年10月4日「レプチンによる脂肪萎縮性糖尿病の治療」を京都大学医の倫理委員会に申請し、2002年4月19日に倫理委員会

の承認を得て、5月より脂肪萎縮性糖尿病患者へのレプチンの臨床応用を開始して以来1年が経過した。レプチンの著しい効果と展開医療実施中に経験した問題点について報告する。十分なインフォームド Consentのもとに、3症例(表3)を対象にレプチンの皮下注射を開始した。

投与量は、男は体脂肪率20%、女は体脂肪率30%で予想される血中レプチン濃度の50~200%に至るように、朝夕2回に分けてレプチンを皮下注射した。症例1と症例2ともに10日以内に血糖値の著しい改善が認めら

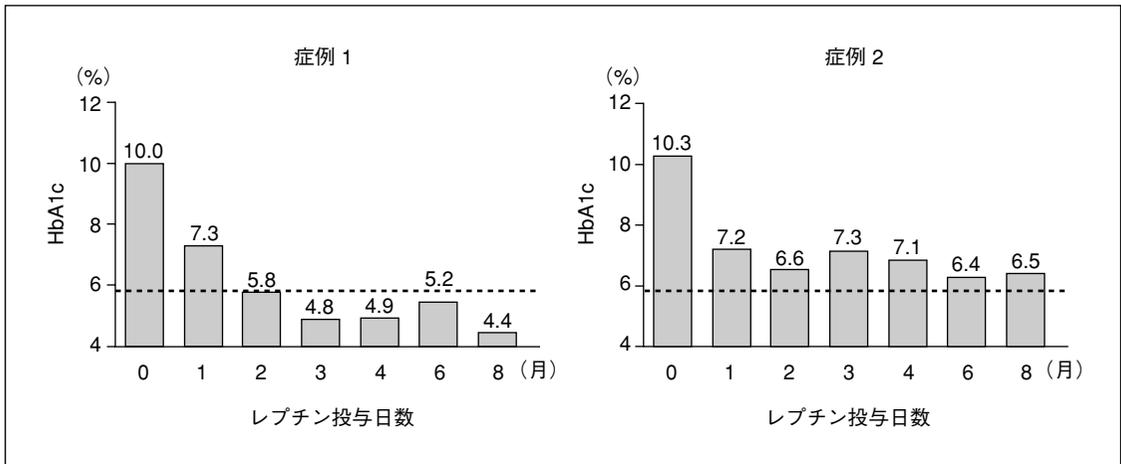


図6 レプチン補償治療のHbA1cへの効果

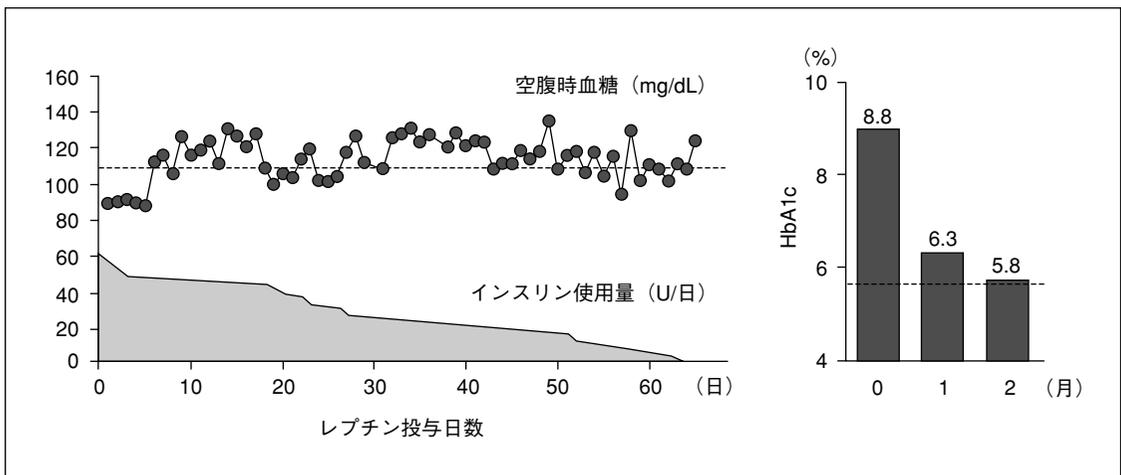


図7 レプチン補償治療のインスリン使用量への効果 (症例3)

れ、投与中の血糖降下薬をすべて中止できた (図6). この著しい血糖値の改善効果は、症例1で認められた高中性脂肪血症、脂肪肝も正常化した. 症例3はインスリン67単位を用いていたがレプチン治療の開始後、徐々にインスリン投与量の減量が可能になり、2カ月でインスリン治療を完全に中止できた (図7). 3症例でレプチン治療による副作用は認められなかった.

以上、米国国立衛生研究所 (NIH) と独立に実践したレプチンを用いた脂肪萎縮性推進糖

尿病の治療は著明な糖脂質代謝の改善をもたらし、臨床応用の可能性を強く示唆するものであったが、医師主導の自主的臨床研究や臨床治験が承認された本年でも、米国と比較すると保障システムが未整備なままであり、早急の対応が必要であることを指摘しておきたい.

〔文献〕

- 1) Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, *et al* : Human obese gene expression—Adipocyte-specific expression and

- regional differences in the adipose tissue—. *Diabetes* 1995 ; 44 : 855—858.
- 2) Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, *et al* : Molecular cloning of rat *obese* cDNA and augmented gene expression in genetically *obese* Zucker fatty (*fa/fa*) rats. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 1647—1652.
  - 3) Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, *et al* : Nonsense mutation of leptin receptor in the *obese* spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 130—131.
  - 4) Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, *et al* : Non-adipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997 ; 3 : 1029—1033.
  - 5) Masuzaki H, Ogawa Y, Aizawa-Abe M, *et al* : Glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic mice overexpressing leptin with lethal *yellow* agouti mutation. *Diabetes* 1999 ; 48 : 1615—1622.
  - 6) Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, *et al* : Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 1999 ; 48 : 1822—1829.
  - 7) Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, *et al* : Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 749—755.
  - 8) Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, *et al* : Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1243—1252.
  - 9) Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, *et al* : Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1440—1448.
  - 10) Miyanaga F, Ogawa Y, Ebihara K, *et al* : Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-deficient diabetes. *Diabetologia* 2003 (in press).

---

## 質 疑 応 答

---

座長(中尾) ご質問等がありましたらお願いします。

井村裕夫(日本医学会幹事) レプチン抵抗性の問題と関連して、今日の松澤先生の話のように人間の祖先は飢えてきたことから考えると、むしろレプチンレベルが低くなったときのほうが生理的意義があるかもしれないと

いう考え方もできます。つまり高くなったときに、あるところで頭打ちになって、それ以上増えても効かないという考え方ができるかもしれない。

たとえばリポストロフィーなどでレプチンレベルが非常に低い人は摂食が亢進しているか、減ったときのほうが生理的には重要ではないか、飢えたときにさまざまなメタボリックな適応ができるような仕組みが重要ではないかという考え方もできると思います。が、そのあたりはどのようにお考えですか。

座長 脂肪萎縮症の患者さんは、夜中に空腹感を強く訴えます。しかしレプチンを投与してから、この空腹感は確実に軽減しています。ですから先生がおっしゃっているように、脂肪萎縮症でなくても、体脂肪量が脂肪萎縮症くらいの患者さんは、レプチンが著効すると考えています。つまり脂肪萎縮症の方だけにレプチンが効くのではないことを示しています。

先ほどの松澤先生のディスカッションにもありましたように、進化の過程では、太っているヒトもいたかもしれないけれども大半のヒトはやせていた。お昼休みに永井先生と女王バチと働きバチの話をしていましたが、女王バチは同じ遺伝子を持っているのにあんなに大きくなっていますが、それは卑弥呼みたいな人で、大半の人は働きバチであった。その人たちは脂肪萎縮症と同じくらいやせていたのではないかと考えています。

1年後に発表すると申し上げましたが、先生に指摘されたので言わざるをえないのですが、私が一番言いたいことは、レプチンが増え過ぎて効かなくなったのは、人類がレプチンが効く生理的濃度を逸脱してしまったのであって、レプチンが効く生理的濃度で暮らすことが健康的であるかどうか。私は人類はすでに現代の飽食の時代に肥満し過ぎて、レプチンの無効な病的生理条件下まできている可

能性があるという仮説を持っています。

**門脇 孝**(東京大) レプチンがインスリン感受性の調節にどのくらいの役割を占めているかは非常に大事な問題だと思います。脂肪萎縮症の場合には、ほぼ例外なくインスリン抵抗性をきたしますが、中尾先生も触れられたレプチン遺伝子欠損症では、インスリン抵抗性はほとんどきたさないことが知られていると思います。

**座長** レプチン遺伝子異常症患者さんのうち、年齢が上の方は、高インスリン血症を呈していることは明らかだと思います。

**門脇** いずれにしろ、レプチンの欠乏だけではインスリン抵抗性を起こすのに十分でないことは知られていると思います。それを考えると、ヒトでは脂肪組織はレプチンを分泌する以外に、インスリン感受性調節に何らかの役割を果たしていると考えざるをえないと思っています。

脂肪萎縮性糖尿病にレプチンを投与して見事な成績で、患者さんにとっても大変よいことですが、そこで生理的という場合、単に血中レベルだけではなく、中尾先生も強調されているレプチン感受性の問題を考慮に入れる必要があると思います。おそらく脂肪萎縮性糖尿病の場合には、レプチン感受性が非常に亢進している。それと先ほどのレプチン欠乏が必ずしも強いインスリン抵抗性を示さないことと併せて考えると、私にはレプチンが過剰にあってインスリン抵抗性をよくしているように思えるのですが、そのあたりについての先生のお考えはいかがでしょうか。

**座長** 米国で行われた治験で、BMIが35以上の患者さんにはレプチンがほとんど効かないことから、ヒトでもインスリン抵抗性が証明され、先生がおっしゃったような指摘があって、当然レプチン感受性という問題はあるだろうと思います。しかし、いまわれわれには臨床的にレプチン抵抗性を客観的に評価

できる系がありません。ほかの細胞で測ったとしても、それは視床下部あるいはターゲット臓器における感受性を完全に把握することは不可能なので、最終的な解決はもっと遅れると考えています。

そして井村先生が先ほど指摘されたように、肥満においてわれわれは生理学を超えた世界に入りかけたのではないか。そういう時代が始まってしまっていて、それ(レプチン)を抵抗性と言っているけれども、抵抗性ではなくレプチン系の生理的作用を使い果たしてしまっているのかもしれないという仮説を考えているわけです。

**櫻井秀也**(日本医師会常任理事) 日本医師会に対するお呼びかけがありましたので、発言させていただきます。Translational medicineの現状ということで、医師主導の治験の補償や賠償の問題点をご指摘いただきました。ご存じと思いますが、今度国がある程度予算を付けて行う医師主導の治験の窓口を、日本医学会の力を借りて日本医師会が受けることになりました。ですから賠償や補償の問題もその中で検討させていただきたいと思っています。

**座長** ありがとうございます。7月に私が政府に話に行った段階では、その方向性で動いているということだけで、現実には日本の保険会社や日本に支社のある米国の保険会社にも、そのシステムは全くないことがわかりました。われわれがどこから研究費をいただいて保険を掛けようとしても掛ける場所がない。どうしたらよいかもわからないという状態がずっと続いていました。今日先生から大変な朗報をいただきましたが、これを日本医師会の賠償保険と同じ分類に入れていただいてワークするのかということに関して、私は多少不安を持っています。

**櫻井** 日本医師会の賠償の中に入れるかどうかはわかりませんが、医師主導の治験につ

---

いて、日本医師会の中に治験センターを設けることが決まりましたので、その中で検討していけると思っています。

**座長** つまりわれわれが行うときには日本医師会の認可を受ける必要があるということですか。

**櫻井** そのようなことを申し上げているのではなく、そうではない部分でもそのようなシステムをつくらなければならないわけです。日本医学会のお力を借りて森先生にもご承認いただきましたが、医師主導の治験を国の研究費を使って行うことが決まったときに、当然事故が起きたときのことを考えないで進めるわけにはいきません。そのシステムが構築されていけば、さまざまなことが解決していくと思うという意味で申し上げました。今年からすぐにというわけにはいかない

かもしれませんが、正式に、少なくとも5年間は日本医師会が研究費を受けるかたちで行います。

**座長** われわれのように、すでに医師主導の臨床研究をスタートしているところもあり、全く補償のない世界で、患者さんのインフォームド・コンセントだけで行っております。

**櫻井** そういったことも含めて、日本医師会が受けた治験センターできちっと行っていけると思っていますので、そういう中で検討していきたいと思います。

**座長** これから新しいアディポサイトカインがこのようなプロセスを経て臨床試験されるであろうと予想されますので、ぜひよろしく願いいたします。どうもありがとうございました。