

## ホルモンの発見と精製の歴史

レプチン・アディポネクチン

### 脂肪細胞分泌因子の発見が切り開いた新たな内分泌学



松澤は、内臓脂肪型肥満・アディポサイトカイン概念提唱・アディポネクチンの発見、等の功績により、2006年、日本人として初めて国際肥満学会最高賞「ヴィレンドルフ賞」を受賞した。

執筆者

前田 法一

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科

下村 伊一郎

大阪大学医学系研究科 内分泌・代謝内科学

1990年代半ば、脂肪組織が全身最大の内分泌臓器であるという AdipoEndocrinology・「アディポサイトカイン」概念が、本邦より提唱された。レプチンとアディポネクチンは、それ以降の歴史においても本概念の中核をなす因子である。

レプチンは、1994年Friedman(ロックフェラー大学)らによって発見された(*Nature*, 1994)。ob/obマウスの解析により、脂肪細胞で産生され、視床下部に作用し食欲を抑制、エネルギー代謝を促進する因子としてレプチンを同定した。血中レプチン濃度はBMIと正相関し、肥満では中枢でのレプチン抵抗性が存在し、食欲が増進すると考えられている。脂肪萎縮性糖尿病の治療薬としてのレプチンの有効性が動物実験や米国で示され、本邦でも中尾一和(京都大学)らが治験を実施し医薬品として承認されるに至った。

アディポネクチンは、1995年松澤佑次(大阪大学)らによって発見された(GenBank Accession No. D45371; 27-JAN-1995, Maeda K et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 1996)。ヒトゲノムプロジェクト・Body Mapping法により、ヒト脂肪組織で最も高発現する遺伝子として、*apM1*(*Adipose Most abundant Gene transcript 1*)を同定した。*apM1*の産物としてのアディポネクチンは、脂肪細胞(アディポサイト)特異的に分泌され、コラーゲン様ドメインを有し接着性が高い特性から、接着分子ネクチンの名称を由来とし、アディポネクチンと命名された。また、1996年富田基郎(昭和大学)らは、ヒト血漿中からゼラチン結合タンパク GBP28(Gelatin-Binding Protein of 28 kDa)を精製・同定し(Nakano Y et al., *J Biochem*, 1996)、アディポネクチンと同一の分子であった。大阪大学のグループが早期に樹立したヒト血中濃度測定系(ELISA)により、様々な疾患・病態との関連が明らかになり大きく発展した。血中アディポネクチン濃度がBMIと逆相関することが、他のアディポサイトカインと大きく異なる点であった。臨床・基礎研究を通じて、アディポネクチンはインスリン感受性改善、抗動脈硬化作用、多彩な臓器保護作用を有し、“低アディポネクチン血症”は肥満症・メタボリックシンドローム病態の最上流に位置する内分泌因子として認識されている。