総説 抗肥満症をめざした創薬：過去，現在，未来への展望

レプチンの発見によりもたらされた抗肥満薬の標的分子

日高 周次，小川 佳宏，中尾 一和

要約：*ob/ob* マウスの病因遺伝子であるレプチンが単離同定されて以来，肥満研究は新しい局面を迎えようとしている。レプチンは脂肪組織より分泌されるホルモンであり，末梢の脂肪貯蔵量を視床下部に伝達し，視床下部の摂食・代謝調節因子をコントロールし，体重を一定に保つ働きを有していると考えられている。レプチンによって制御される摂食・代謝調節因子は抗肥満薬の標的として重要となる。その中でも特に注目を集めている分子として，ニューロペプチド Y，メラノコルチン受容体とそのアゴニストとアンタゴニスト，melanin concentrating hormone, cocaine- and amphetamine-regulated transcript などがある。今後これらの作用を調節する分子の開発が，抗肥満薬の創薬に関して重要であると考えられる。

1. はじめに

1994 年，Friedman 博士らにより，*ob/ob* マウスの病因遺伝子である *obese gene* の cDNA がポジショナルクローニング法を用いて単離同定された(1)。この遺伝子産物はギリシャ語の痩せを意味する *leptos* にちなみ，*leptin* (レプチン) と命名された。レプチンは主として脂肪細胞から分泌されるホルモンであり，視床下部に作用し摂食抑制作用と代謝亢進作用を示す。1995 年には，*db/db* マウスの病因遺伝子である *diabetes gene* も単離同定され，*diabetes gene* は，レプチン受容体をコードしていることが明らかとなった(2)。この，レプチン・レプチン受容体の発見を契機に，食欲調節の分子メカニズムに関する研究が急速に進展し，肥満の成因から治療にいたる展望が大きく開けてきた。特に，レプチン発見以前は単に摂食抑制物質・摂食亢進物質としてしか見なされていなかった視床下部神経ペプチド群が，レプチンをマスターレギュレーターとして，

機能的に関連していることが明らかとなった点において，レプチンの果たした役割は大きい。さらに，レプチンの発見によって加速された肥満研究の流れは，新規摂食調節物質を次々と発見することにつながっていった。また，従来の中枢内や末梢に物質を投与することで，摂食調節因子であるか否かを判断する薬理学的手法に加えて，分子生物学的手法の発展に伴い，生下時より，ある遺伝子を欠損させること（ジーンターゲティング法）により過食や肥満を呈する動物が作製されることにより，摂食・代謝調節に重要な遺伝子も明らかとなってきた。本稿では，抗肥満薬創薬という観点から，レプチン自身の抗肥満薬としての可能性，またレプチンの発見がもたらした抗肥満薬開発の標的となる分子について概説する。

2. 抗肥満薬としてのレプチン

レプチンを欠損する *ob/ob* マウスや，ヒトのレプチン欠損症例においてはレプチンは著効し，体脂肪を選択的に減少させることが明らかとなった(3,4)。しかしながら，レプチン欠損例以外では，齧歯類・ヒトともに血中レプチン濃度は体脂肪蓄積量の指標である体格指数 (BMI) や体脂肪率と正の相関を示し，肥満者で血中レプチン濃度が上昇することが明らかとなった(5)。血中レプチン濃度が高値であるにもかかわらず肥満が発症するという事実は「レプチン抵抗性」という概念を生み出すに至った。レプチン抵抗性のメカニズムに関しては，レプチンの脳内輸送の問題，レプチン受容体・受容体以降の情報伝達系の異常などの問題が指摘されているが，詳細に関しては明らかになっていない(6)。正常体重者および単純性肥満者を対象にしたレプチン臨床試験の中間報告では，血中濃度を正常の 20~30 倍にまで上昇させる大量のレプチンを投与した肥満者の一部においてレプチンの減量効果が認められるというものであった(7)。インスリン抵抗性を有す患者に，大量のインスリンを投与することで，血糖降下作用を発現させることができることから，今回のレプチン臨床試験の結果はレプチン抵抗性を示す患者に大量のレプチンを投与

キーワード：レプチン，NPY， α -MSH，AGRP，MCH
京都大学大学院医学研究科 臨床病態医科学第 2 内科
(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)
e-mail: shuji@oita-med.ac.jp
原稿受領日：2001 年 8 月 17 日，編集委員会依頼総説

することにより、減量効果が得られる可能性が示された結果とも解釈できる。また肥満者の5~10%にはレプチン血中濃度の低下している症例が認められ、実際にレプチン分泌が低下して肥満しているマウスにはレプチンは著効するという実験結果も報告されているので、症例を選択してレプチンを使用することも重要であると考えられる(8)。今後開発が期待されるものとしてレプチンアナログ、レプチン受容体刺激薬、レプチン感受性増強薬などがある。

3. レプチンにより調節を受ける視床下部ニューロペプチド群—抗肥満薬創薬の標的として—

(1) ニューロペプチド (NPY)

NPYは36アミノ酸よりなるペプチドであり、脳内にもっとも豊富かつ広範囲に分布する神経伝達物質の一つである。脳内に広く分布するNPYの中でも、視床下部弓状核(ARC)に起始細胞体を有するNPYが摂食・代謝調節に関して重要であると考えられている。ARCにおいて産生されたNPYは、軸索を通じて室傍核(PVN)・腹内側核(DMH)・視床下部外側野(LHA)に投射し摂食・代謝調節を行っている(9)。NPYを中枢性に投与すると、強力な摂食亢進作用を示し、連日投与することで実際に肥満を呈す。NPYは摂食量を亢進させるだけでなく、交感神経系の活動を抑制し褐色脂肪組織における熱産生を抑制することでも肥満の成因の一要因をなしている。*ob/ob*マウスや*db/db*マウスなどのARCではNPYの遺伝子発現・産生、またPVHへの放出のいずれもが亢進していることが知られている(9)。*ob/ob*マウスにレプチンを投与するとNPYの遺伝子発現が低下すること、NPY発現ニューロンはレプチン受容体を発現していることから、NPYはレプチンにより負に調節されていることがわかる(9)。前述の結果から予想されたものとは異なり、NPY遺伝子欠損(*NPY^{-/-}*)マウスの表現型は摂食量や体重に変化を認めなかった。さらに、外来性に投与されたレプチンに対して過敏に反応することも示された(10)。生下時から、ある遺伝子が欠損している場合には、何らかの代償機構が作動していることが考えられる。しかしながら、*NPY^{-/-}*マウスと*ob/ob*マウスを交配して得られる*NPY^{-/-}ob/ob*マウスは*ob/ob*マウスと比較して、部分的にはあるが過食と肥満の改善が認められた。このことから、*ob/ob*マウスの過食と肥満の成因の少なくとも一部に関してはNPYが関与する可能性が示された(11)。最近のNPYの研究は、NPY受容体のキャラクタライゼーションに注目が集まっている。それはすなわち、より選択的で副作用の少ない抗肥満薬の開発につながるからである。現在まで、NPY受容体は5つのサブタイプ(Y1, Y2, Y4, Y5, y6)がクローニングされている。その基本構造は、7回膜貫通型Gタンパク

質共役受容体である。これらの受容体の中でも、特にNPY Y1受容体(Y1-R)とY5-Rのアンタゴニストが抗肥満薬創薬の標的として注目を集めている。*Y1-R^{-/-}*マウスは、摂食量は低下しているにもかかわらず肥満を呈する。*Y1-R^{-/-}*マウスの肥満の原因は、主に活動性の低下によるものと考えられている。*Y1-R^{-/-}*マウスは絶食後の摂食促進効果も減弱している(12)。*Y1-R*のアンタゴニストは既に数種類が開発されており、正常動物や*db/db*マウス、Zucker(*fa/fa*)ラットに対して摂食抑制効果が認められるという(9)。*Y5-R^{-/-}*マウスは、20週齢以降では摂食亢進を来し、遅発性の程度の軽い肥満を呈する。*Y5-R^{-/-}*マウスは絶食後の摂食促進効果や、レプチンに対する反応性は野生型の動物と比較して変化は認められず、高濃度のNPYを投与した際に野生型の動物より摂食亢進の程度が減弱しているというものであった。また、*Y5-R^{-/-}*マウスと*ob/ob*マウスを交配して得られる*Y5-R^{-/-}ob/ob*マウスは、*ob/ob*マウスと比較して、摂食量や体重には変化が認められず、*ob/ob*マウスの肥満の形成にはY5-Rは関与していないことが明らかとなった(13)。*Y5-R*のアンチセンスオリゴを中枢投与すると著明な摂食抑制が認められたという報告もあるが、現時点ではY5-Rアンタゴニストの抗肥満薬としての効果は不明と言わざるを得ない(14)。*Y2-R^{-/-}*マウスも作成されたが、*Y2-R^{-/-}*マウスは、過食による軽度の肥満を呈し、絶食後の摂食促進効果は野生型の動物と比較して変化は認められなかった。しかしながら、レプチンによる摂食抑制効果は*Y2-R^{-/-}*マウスでは明らかに減弱していた(15)。レプチンの摂食抑制作用を仲介するという点においてはY2-Rは重要であるが、現時点ではY5-R同様、抗肥満薬の標的としては不明と言わざるを得ない(表1)。

(2) メラノコルチン受容体(MC-R)とそのアゴニスト(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)/アンタゴニスト(agouti protein / agouti-related protein (AGRP))

① α -MSH

α -MSHはpro-opiomelanocortin(POMC)からプロセッシングされて生じるペプチドで、この起始細胞体はARCに存在する。 α -MSHあるいはMC3-RとMC4-RのアゴニストであるMT-IIを中枢投与すると、強い摂食抑制が誘発される。その後の実験でMT-IIをMC4-R^{-/-}マウスに投与すると摂食抑制は誘発されないが、MC3-R^{-/-}マウスに投与すると摂食抑制が誘発されることから、MT-IIの摂食抑制効果は主としてMC4-Rを介していることが示唆された(16,7)。 α -MSHは、中枢作用以外に末梢への直接作用を介して抗肥満作用を示す可能性も示唆されている(18)。*POMC^{-/-}*マウス・POMC欠損症例は、肥満を呈する(19)。

Table 1 Hypothalamic modulators of food intake

Molecule	Regulation by leptin	Expressed site	Potential therapeutic strategies
Decrease food intake			
α -MSH	↑	ARC	MC3-R, MC4-R, unidentified MC-R agonist CART-R agonist CRH-R agonist, CRH-BP blocker
CART	↑	ARC, DMH	
CRH	↑	PVN	
Urocortin	?	Edinger-Westpal nucleus	
Increase food intake			
NPY	↓	ARC	NPY Y1-R, Y5-R antagonist
AGRP	↓	ARC	
MCH	↓	LHA	MCH-R antagonist
Orexin	?	LHA	Orexin-R antagonist

The neuropeptides known to regulate food intake are shown. Arrows designate direction of effect exerted by leptin.

20). MC4-R は抗肥満薬創薬の標的となりうる (表1).

②Agouti protein / Agouti-related protein (AGRP)

遺伝性肥満動物モデルである agouti yellow (A^y/a) マウスは、正常な状態では毛包に発現する agouti タンパク質がプロモーター領域異常のため、異所性に過剰発現することによって黄色い毛並みと肥満を発症してくる。現在までにクローニングされている MC-R の中で、agouti タンパク質は MC1-R と MC4-R のアンタゴニストであることが証明されている。 A^y/a マウスの肥満発症の原因として注目されている仮説は、中枢神経系に異所性に発現した agouti タンパク質が、MC4-R をブロックするために肥満が発症してくるという仮説である。事実、MC4-R $^{-/-}$ マウスは肥満を発症し、ヒトの MC4-R 遺伝子に変異のある症例も見つかり、常染色体優性遺伝形式で肥満症を発症することが知られている (21, 22)。その後の研究で、agouti タンパク質に相同性の高い AGRP がクローニングされ、その起始細胞体は ARC にあり、NPY ニューロンと共存していることもわかってきた (NPY/AGRP ニューロン)。AGRP は MC3-R と MC4-R のアンタゴニストである (23)。MC3-R と MC4-R は前述の内因性の α -MSH (アゴニスト) と AGRP (アンタゴニスト) によって二重に調節を受ける非常にユニークな摂食調節系である。 ob/ob マウスや db/db マウスの ARC では AGRP の遺伝子発現が亢進している。AGRP を中枢投与すると摂食量は増加し、AGRP cDNA を β -アクチンプロモーターに連結して全身性に過剰発現させたトランスジェニックマウスは、肥満を発症してくる (23)。当初、AGRP は MC4-R を阻害することにより、食欲を亢進させると考えられていたが、AGRP を

MC4-R $^{-/-}$ マウスに投与しても、依然として摂食促進が認められることは、AGRP が MC3-R のアンタゴニストであることから MC3-R を介した経路、もしくは現在までに単離同定されていない摂食に関与する MC-R の存在を示唆する結果となった (24)。最近になって MC3-R $^{-/-}$ マウスも作成された。MC3-R $^{-/-}$ マウスは、標準食を摂取している際には、摂食量は、むしろ野生型マウスに比較して有意に低下し、明らかな肥満は呈さない。しかしながら体脂肪量が野生型のマウスと比較して増加し、lean body mass が低下していることが明らかとなった。MC3-R $^{-/-}$ マウスと MC4-R $^{-/-}$ マウスを交配して得られる MC3-R $^{-/-}$ MC4-R $^{-/-}$ マウスは、MC4-R $^{-/-}$ マウス以上に肥満することも示された (17)。MC3-R、未同定の MC-R も抗肥満薬創薬の重要なターゲットとなりうる (表1)。

(3) Melanin-concentrating hormone (MCH)

哺乳類の MCH は 19 アミノ酸よりなり分子内に 1 カ所の S-S 結合を有する環状ペプチドである。MCH の起始細胞体は zona incerta や LHA にあることが示されている。しかし、MCH は、同様に起始細胞体を LHA に有するオレキシンと同一ニューロンには存在しない。 ob/ob マウスの視床下部や絶食で低レプチン状態にある動物では、MCH 遺伝子発現が亢進している (25)。MCH もレプチンで負に調節され则认为られている。MCH を中枢内に投与すると、投与直後の摂食量は増加するが、24 時間の総摂食量は変わらない。また数日間連続で中枢内に頻回投与しても、体重増加は起こらなかったという (9)。しかし、MCH $^{-/-}$ マウスでは摂食量の低下と体重減少を認め、基礎代謝は亢進しており、薬理学的実験との間に差異が認めら

れる結果となった(26). MCHのみならず, MCH1型受容体(MCH-1R)も ob/ob マウスや絶食で低レプチン状態にある動物の視床下部で発現が増加し, レプチンの投与により発現が低下することが明らかとなり, レプチンで負に調節されることが明らかとなった(27). 最近MCH-2Rもクローニングされた(28). 現在のところMCH-1RもしくはMCH-2Rのどちらが, より摂食・代謝調節に重要であるかは明らかとなっていない. これら2つの受容体の性格が明らかになり, より選択性の高いアンタゴニストが開発されることにより, 副作用の少ない抗肥満薬が作成される可能性がある(表1).

(4) Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)

CARTはARCや視床下部背内側核に起始細胞体があり, ARCではPOMCと同一ニューロン(CART/ α -MSHニューロン)に存在する(29). ob/ob マウスやZucker(fa/fa)ラット, それに絶食動物では, ARCのCART遺伝子発現が低下している. ob/ob マウスにレプチンを投与すると, CART遺伝子の発現が亢進してくる(30). すなわちCARTはレプチンで促進性に調節されている. CARTを脳室内に投与すると摂食量が低下し, CART抗血清の投与で摂食量は増加してくる(30). 現在までの所, CART受容体は単離同定されていないが, 抗肥満薬としてCART受容体のアゴニストは検討する価値があると考えられる(表1).

(5) その他

最近になって, Brain derived neurotrophic factor (BDNF)や, Ciliary neurotrophic factor (CNTF)などの神経成長因子が抗肥満作用を示すことが明らかとなった(31, 32). CNTFはレプチンと共通の細胞内情報伝達系(JAK-STAT系)を活性化させることも知られている. CNTFはよりヒトの肥満モデルに近い, レプチン抵抗性を示す高脂肪食誘導性肥満動物に対しても効果的であった(32). CNTFはアメリカにおいて, 抗肥満薬としての第1相臨床試験も終了し, 低用量のCNTFは効果的であったという(33). レプチンとCNTFの下流に位置する経路を比較検討することは, 今後の抗肥満薬の開発につながると考えられる.

4. おわりに

レプチンの発見によってもたらされた, 抗肥満薬の標的となる重要な物質について概説した. 紙面の都合上, その他いくつかの抗肥満薬創薬の標的として重要と考えられる物質については割愛した部分もある. その他の総説を参考にしていきたい(34). 肥満症は慢性的な疾患であり, 治療も長期間に及ぶ. 一時的な減量に成功することは多いが, 持続することは困難である(リバウンド). そのため

に, 副作用の少ない効果的な肥満の薬物治療に注目が集まっている. レプチンの発見によって加速された肥満研究の流れにより, 効果的な抗肥満薬が開発され臨床応用される日も近いと考えられる.

文 献

- 1) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425-432 (1994)
- 2) Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI and Friedman JM: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* **379**, 632-635 (1996)
- 3) Friedman JM and Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395**, 763-770 (1998)
- 4) Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA and O'Rahilly S: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* **341**, 879-884 (1999)
- 5) Hosoda K, Masuzaki H, Ogawa Y, Miyawaki T, Hiraoka J, Hanaoka I, Yasuno A, Nomura T, Fujisawa Y, Yoshimasa Y, et al: Development of radioimmunoassay for human leptin. *Biochem Biophys Res Commun* **221**, 234-239 (1996)
- 6) 日高周次, 小川佳宏, 海老原健, 新谷光代, 阿部 恵, 宮永史子, 中尾一和: 肥満におけるレプチン抵抗性の病態とその意義. *日本臨床* **59**, 472-480 (2000)
- 7) Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, et al: Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* **282**, 1568-1575 (1999)
- 8) Ioffe E, Moon B, Connolly E and Friedman JM: Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**, 11852-11857 (1998)
- 9) Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL and Kalra PS: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* **20**, 68-100 (1999)
- 10) Erickson JC, Clegg KE and Palmiter RD: Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* **381**, 415-421 (1996)
- 11) Erickson JC, Hollopeter G and Palmiter RD: Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* **274**, 1704-1707 (1996)
- 12) Pedrazzini T, Seydoux J, Kunstner P, Aubert JF, Grouzmann E, Beermann F and Brunner HR: Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nat Med* **4**, 722-726 (1998)
- 13) Marsh DJ, Hollopeter G, Kafer KE and Palmiter RD: Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nat Med* **4**, 718-721 (1998)

- 14) Schaffhauser AO, Stricker-Krongrad A, Brunner L, Cumin F, Gerald C, Whitebread S, Criscione L and Hofbauer KG: Inhibition of food intake by neuropeptide Y Y5 receptor antisense oligodeoxynucleotides. *Diabetes* **46**, 1792-1798 (1997)
- 15) Naveilhan P, Hassani H, Canals JM, Ekstrand AJ, Larefalk A, Chhajlani V, Arenas E, Gedda K, Svensson L, Thoren P, et al: Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide Y Y2 receptor. *Nat Med* **5**, 1188-1193 (1999)
- 16) Marsh DJ, Hollopeter G, Huszar D, Laufer R, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P and Palmiter RD: Response of melanocortin-4 receptor-deficient mice to anorectic and orexigenic peptides. *Nat Genet* **21**, 119-122 (1999)
- 17) Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H, Rosenblum CI, Vongs A, Feng Y, Cao L, et al: Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet* **26**, 97-102 (2000)
- 18) Forbes S, Bui S, Robinson BR, Hochgeschwender U and Brennan MB: Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**, 4233-4237 (2001)
- 19) Yaswen L, Diehl N, Brennan MB and Hochgeschwender U: Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* **5**, 1066-1070 (1999)
- 20) Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G and Gruters A: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* **19**, 155-157 (1998)
- 21) Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, et al: Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* **88**, 131-141 (1997)
- 22) Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG and O'Rahilly S: A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* **20**, 111-112 (1998)
- 23) Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I and Barsh GS: Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* **278**, 135-138 (1997)
- 24) Marsh DJ, Miura GI, Yagaloff KA, Schwartz MW, Barsh GS and Palmiter RD: Effects of neuropeptide Y deficiency on hypothalamic agouti-related protein expression and responsiveness to melanocortin analogues. *Brain Res* **848**, 66-77 (1999)
- 25) Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R and Maratos-Flier E: A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* **380**, 243-247 (1996)
- 26) Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS and Maratos-Flier E: Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* **396**, 670-674 (1998)
- 27) Kokkotou EG, Tritos NA, Mastaitis JW, Slieker L and Maratos-Flier E: Melanin-concentrating hormone receptor is a target of leptin action in the mouse brain. *Endocrinology* **142**, 680-686 (2001)
- 28) Hill J, Duckworth M, Murdock P, Rennie G, Sabido-David C, Ames RS, Szekeres P, Wilson S, Bergsma DJ, Gloger IS, et al: Molecular cloning and functional characterization of MCH2, a novel human MCH receptor. *J Biol Chem* **276**, 20125-20129 (2001)
- 29) Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB and Elmquist JK: Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* **23**, 775-786 (1999)
- 30) Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, et al: Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* **393**, 72-76 (1998)
- 31) Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, Nonomura T, Ono M, Hirota F, Inoue T, Nakayama C, Taiji M and Noguchi H: Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes* **49**, 436-444 (2000)
- 32) Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hjarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, et al: Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**, 4652-4657 (2001)
- 33) Chicurel M: Whatever happened to leptin? *Nature* **404**, 538-540 (2000)
- 34) Spiegelman BM and Flier JS: Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* **104**, 531-543 (2001)

Abstract—Potential molecular targets for anti-obesity drugs – after the discovery of leptin. Shuji HIDAKA, Yoshihiro OGAWA and Kazuwa NAKAO (Department of Clinical Science and Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan).

Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi) **118**, 309~314 (2001)

The discovery of the adipose-derived hormone leptin has generated interest in the interaction between peripheral signals and brain targets involved in the regulation of feedings and energy balance. Potential anti-obesity drugs can be based on any intervention between the neuropeptide and its receptor that would alter the biological responses mediated by the neuronal network, in particular, food intake, metabolism and energy expenditure. Modulation of neurons in the arcuate nucleus by leptin results in reduced expression of neuropeptide Y and agouti-related protein, and increased expression of pro-opiomelanocortin (the precursor of α -melanocyte-stimulating hormone) and cocaine- and amphetamine-regulated transcript. Whether leptin finds its way into general usage as an anti-obesity drug, the use of modern methods to identify and target the components of leptin signaling pathway will form the basis for new pharmacological approaches to the treatment of obesity.

Keywords: leptin; NPY; α -MSH; AGRP; MCH

著者プロフィール

日高 周次 (ひだか しゅうじ) (写真3列目 右1番目)

京都大学大学院臨床病態医科学・第二内科, 研修員, 医学博士.

◇1992年 大分医科大学医学部卒業, '95年-'00年 大分医科大学第一内科研究生, '00年 京都大学大学院臨床病態医科学・第二内科, 研修員, 現在に至る.

◇研究テーマ: レプチン抵抗性の分子メカニズムの検討.

◇趣味: レース観戦.

小川 佳宏 (おがわ よしひろ) (写真前列 左2番目)

京都大学大学院臨床病態医科学・第二内科, 助手, 医学博士.

◇1987年 京都大学医学部卒業, '89年 京都大学大学院医学研究科博士課程入学, '93年 同課程修了, '94年 日本学術振興会特別研究員, '97年より現職.

◇研究テーマ: 血管作動性物質 (ナトリウム利尿ペプチドファミリー) と肥満関連物質 (レプチン) の生理的・病態生理的意義に関する分子医学的研究. ◇趣味: 旅行, スポーツ観戦.

中尾 一和 (なかお かずわ)

京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学・第二内科, 教授, 医学博士.

◇1984年 京都大学放射性同位元素総合センター助手, 同医学部内科学第二講座助手併任, '88年 同内科学第二講座助手, '90年 同講師, '92年 同教授, '95年より京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学講座教授.