

トピックス

新たな神経ペプチドNeuropeptide Wの摂食調節に関する研究

宮崎大学医学部第3内科

伊達 紫

はじめに

ヒト・ゲノム・プロジェクトによるゲノム情報によると、ヒト遺伝子は約32,000であり、約1,000存在するG蛋白共役型受容体(G-protein-coupled receptor: GPCR)のうちリガンド不明なオーファン受容体が200種類以上あると推察されている。これらの受容体の多くは脳に存在し、新規ペプチドホルモン、神経ペプチドおよび神経伝達物質に対するターゲットとして非常に有用な存在である。

Neuropeptide W (NPW)はオーファンGPCRであるGPR7とGPR8の内在性リガンドとして、ブタの視床下部から単離・精製された新規神経ペプチド

である¹⁾。GPR7は視床下部室傍核や弓状核などの摂食調節に重要な部位に存在し²⁾、また、GPR7遺伝子欠損マウスは肥満を呈することから³⁾、NPWと摂食およびエネルギー代謝調節との関連が強く示唆される。本稿では、NPWの発見および構造解析について概説し、NPWのラットへの投与実験により得られたエネルギー代謝調節機構に関する知見について述べる。

1. NPWの発見と構造解析

GPR7およびGPR8は、1995年にヒトのopioid-somatostatin-like受容体遺伝子のクローニングにより同定されたオーファンGPCRである²⁾。これら2つの受容体は70%の塩基相同性と64%の

アミノ酸相同性を有するが、齧歯類ではGPR8は同定されておらず、GPR7のみが視床下部をはじめとする脳に多く発現していることが知られている。

NPWはヒトGPR8を安定発現する培養細胞内のcAMP蓄積抑制を指標としたアッセイにより、ブタの視床下部から単離・同定された新規ペプチドである¹⁾。NPWには30アミノ酸残基よりなるNPW30とN末端から24番目と25番目のアミノ酸、アルギニンの位置で切断されたNPW23の2つの分子型があり(図1)、生体内ではほぼ1:1の割合で存在している。このペプチドの名前は、NPW30のN末端およびC末端がトリプトファン(W)であることに由来している。合成NPW30とNPW23はいずれもほぼ同用量でGPR7とGPR8に結合し、細胞内のcAMP蓄積を抑制する。NPWはヒト、ラット、マウスでも同定されており、種族間のアミノ酸相同性は90%以上である。

2. NPWの摂食調節およびエネルギー代謝調節機構

NPWの発見と同時に施行された生理実験では、NPW23のラット脳室内

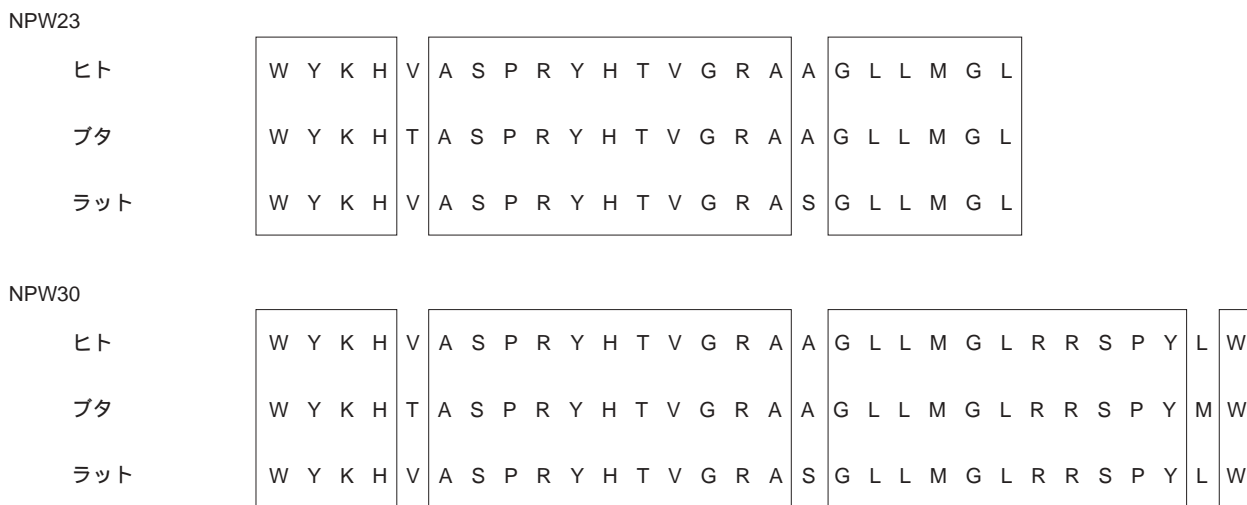


図1 ヒト、ブタ、ラットのNPW23とNPW30の1次構造
アミノ酸は1文字表記で示している。box内は共通アミノ酸配列を示している。

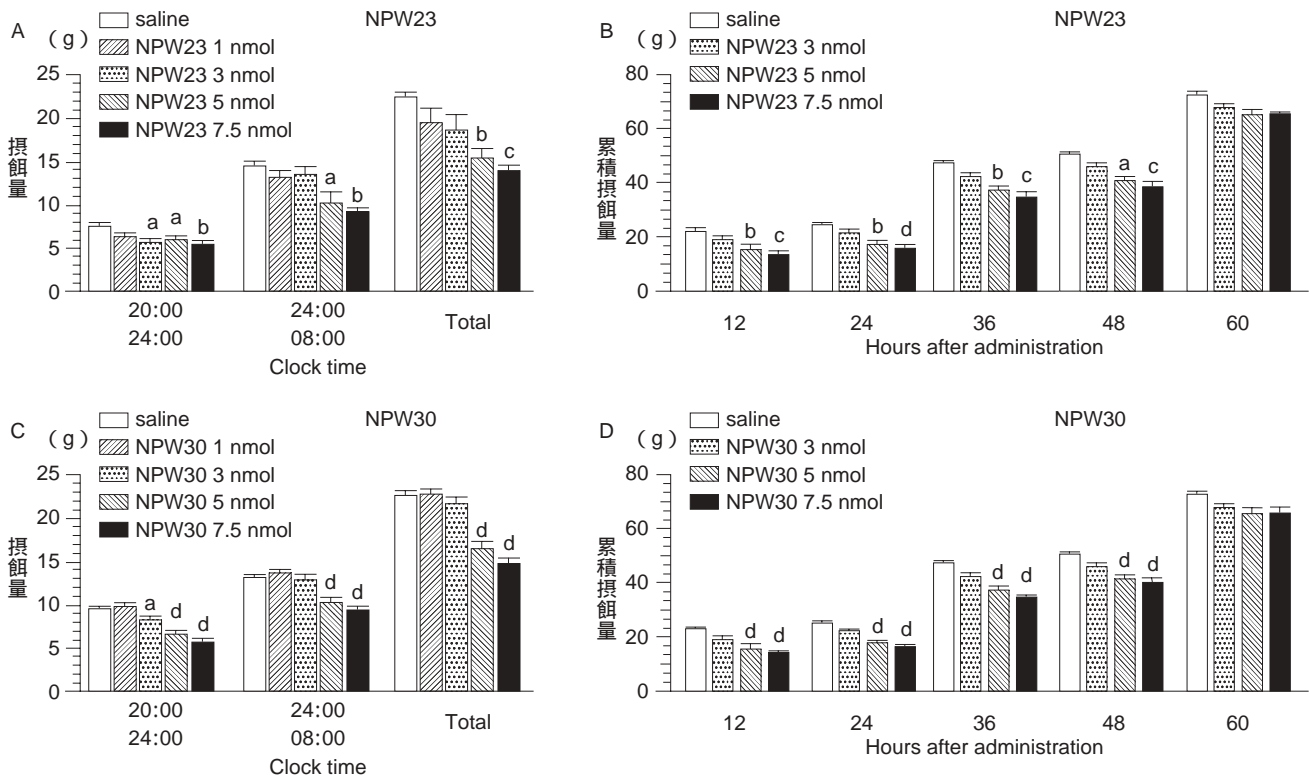


図2 NPW23とNPW30の摂食抑制作用

- (A) NPW23のラット脳室内投与後0～4時間および4～12時間の摂餌量。
- (B) NPW23のラット脳室内投与後60時間後までの累積摂餌量。
- (C) NPW30のラット脳室内投与後0～4時間および4～12時間の摂餌量。
- (D) NPW30のラット脳室内投与後60時間後までの累積摂餌量。

^a: p < 0.05, ^b: p < 0.01, ^c: p < 0.001, ^d: p < 0.0001 (vs. 生食コントロール).

に投与により，血中プロラクチンおよびコルチコステロン濃度の上昇と明期の摂餌量および飲水量の増加が認められている^{1,4)}。しかし，ほぼ同時期に発表されたGPR7の遺伝子欠損マウスは，前述のように過食・肥満を呈する³⁾。これらの結果から，NPWがエネルギー代謝調節に重要な因子の1つであることが示唆されるが，同ペプチドが，同化促進に機能するのか異化促進に機能するのかを評価するためには，さらに詳細な検討が必要である。

そこで私たちは雄性Wistarラットを用いて，NPWの摂食およびエネルギー代謝調節における役割を検討した。NPW23とNPW30，それぞれ1 nmol, 3 nmol, 5 nmol, 7.5 nmolを暗期直前(19:45)にラット脳室内に投与し，

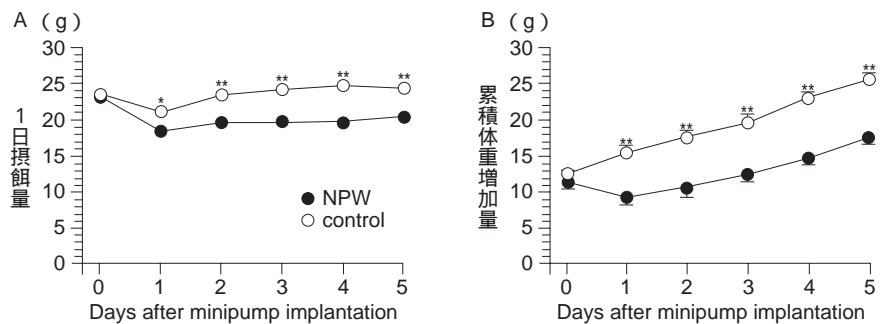


図3 NPW23のラット脳室内持続投与(2.5 nmol/日, 5日間)

- (A) 1日摂餌量。(B) 累積体重増加量。

^{*}p < 0.01, ^{**}p < 0.0001 (vs. 生食コントロール)。

投与後1時間から60時間までの摂餌量を測定した。NPW 3 nmol, 5 nmol, 7.5 nmol投与後4時間の摂餌量は，コントロール群に比べ用量依存性に有意に減少し，5 nmol, 7.5 nmol投与群ではその抑制効果が投与後48時間まで持

続した(図2)⁵⁾。また，浸透圧ミニポンプを用いたNPW23持続脳室内投与(2.5 nmol/日, 5日間)でも，ラットの摂餌量および体重増加率は有意に減少した(図3)。さらに内在性のNPWの摂食調節に関する作用を評価するた

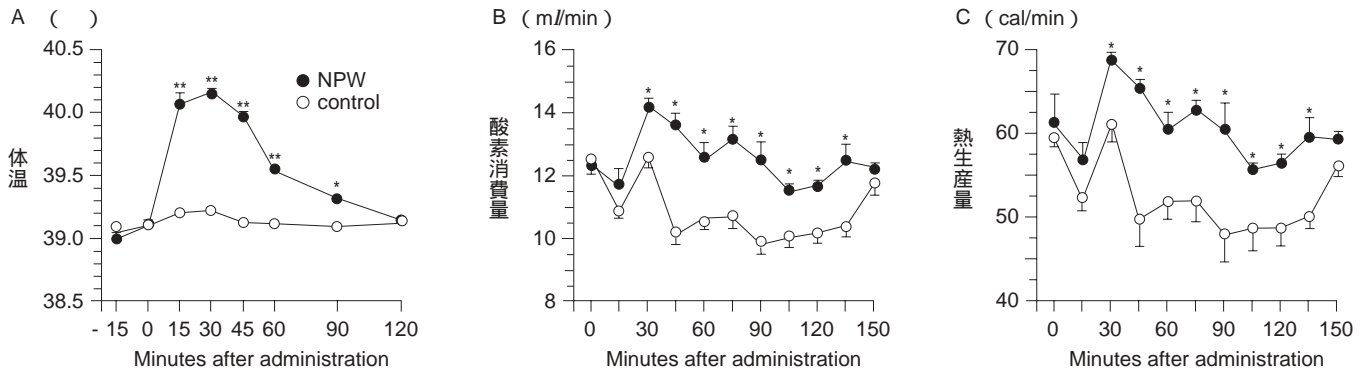


図4 NPW23のラット脳室内投与(5 nmol)によるエネルギー消費
 (A)NPW23投与後の体温変化。(B)NPW23投与後の酸素消費量。(C)NPW23投与後の熱産生量。
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ (vs. 生食コントロール)。

めに、抗NPW IgG投与後の暗期摂餌量を検討したところ、コントロール群に比べ有意に摂餌量が増加した⁵⁾。また、NPWのエネルギー消費に対する作用を検討するために、NPW23投与後の体温変化を15分おきに、NPW23投与後150分の酸素消費量および熱産生量をO₂/CO₂アナライザーにて測定した。NPW投与群ではコントロール群に比べ有意に体温が上昇し、また、酸素消費量や熱産生量も増加した(図4⁵⁾)。

これらの結果から、NPWは異化作用を促進することにより摂食調節に機能する神経ペプチドであることが明らかになった。NPWの摂食抑制作用は比較的緩やかであるが、作用持続時間は長い。このことは、NPWが主にshort-termの摂食調節ではなく、生体のcompositionを反映するlong-termのエネルギー代謝調節に関与する可能性

を示唆するものである。

おわりに

肥満は、エネルギー摂取と消費のバランスの崩れた結果、脂肪細胞が肥大化したものであり、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化などの生活習慣病の根底をなす病態である。新規神経ペプチドNPWを加えた摂食調節やエネルギー代謝調節の再構築、さらにはNPWの分泌制御機構の解明は、肥満の予防・治療に対する新たなアプローチにつながるものとして期待される。

文献

- 1) Shimomura Y, Harada M, Goto M, et al.: Identification of neuropeptide W as the endogenous ligand for orphan G-protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J Biol Chem* 2002, 277 : 35826-35832.
- 2) O'Dowd BF, Scheideler MA, Nguyen

T, et al.: The cloning and chromosomal mapping of two novel human opioid-somatostatin-like receptor genes, GPR7 and GPR8, expressed in discrete areas of the brain. *Genomics* 1995, 28 : 84-91.

- 3) Ishii M, Fei H, Friedman JM: Targeted disruption of GPR7, the endogenous receptor for neuropeptides B and W, leads to metabolic defects and adult-onset obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100 : 10540-10545.
- 4) Baker JR, Cardinal K, Bober C, et al.: Neuropeptide W acts in brain to control prolactin, corticosterone, and growth hormone release. *Endocrinology* 2003, 144 : 2816-2821.
- 5) Mondal MS, Yamaguchi H, Date Y, et al.: A role for neuropeptide W in the regulation of feeding behavior. *Endocrinology* 2003, 144 : 4729-4733.