

トピックス

メラノコルチン系 臨床へのアプローチ

群馬大学医学部附属病院内分泌内科

清水 弘行

はじめに

近年の肥満研究の進歩により、従来は皮膚のメラニン細胞や副腎皮質への刺激に与するのみであると考えられていたメラノコルチン(MC)系が、摂食行動に重要な役割を果たし、肥満の成立に大切であることが判明してきた。MC受容体としては1~5型の5種類が確認されているが、3型、4型が食欲調節や基礎代謝に与すると考えられており、これを中心としてMC系が有する肥満臨床への将来展望について概説したい。

1. MC系の基礎的知見

Yellow(A^y/y)マウスの肥満発生機序解明に関する研究の進歩により、131個のアミノ酸からなるagouti蛋白が発見された¹⁾。これを契機にMC系の摂食行動への関与が明らかにされて

きた。agouti蛋白が拮抗するMC-4受容体はG蛋白と共役する7回膜貫通型受容体であり、視床下部、海馬、視床に発現し、摂食行動調節に与する。MC-4受容体に対してPOMC(proopiomelanocortin)由来の-MSHが促進的に働き、AgRP(agouti-related protein)が拮抗的に作用する²⁾ことが明らかとなっている(図1)。一方、MC-3受容体に対してもMC-4受容体(-/-)マウスに比してMC-4受容体(-/-)、MC-3受容体(-/-)マウスの方がより体重増加が顕著であることが最近になり判明し³⁾、MC-3受容体もMC-4受容体とは独立して抗肥満、特に体脂肪蓄積の抑制に与している可能性が考えられている。

またレプチン投与が弓状核における-MSHの前駆体であるPOMC合成を促進させ、AgRPの合成を抑制することも判明しており⁴⁾、MC系はレプチン

ンによる中枢性摂食抑制作用発現にも関与していることが明らかとなってきた。

2. MC系と肥満臨床

メラノコルチン系がヒトにおける肥満の成立に与する臨床的な可能性については、AgRPの過剰産生やAgRP、MC-4受容体およびPOMCの遺伝的異常が関与する可能性が指摘されている⁵⁾。MC-4受容体遺伝子は332個のアミノ酸をコードする単一の遺伝子であり、ナンセンス・ミスセンス変異や挿入、欠失変異による異常が多く報告されている(表1)⁶⁾。臨床像としては中等度から重度肥満を呈するが、視床下部下垂体機能には異常を認めないとされている。MC-4受容体遺伝子異常を有する小児では過食、成長速度の増加が認められるとともに骨密度の増大も観察されることも報告されている⁷⁾。これらの異常は、BMI 40kg/m²以上の症例においては3~5%認められる可能性が指摘されている⁸⁻¹⁰⁾が、レプチンやレプチン受容体の遺伝子異常よりも頻度が高く、遺伝子異常を有していても肥満を認めない者もあり、広範囲に認められるゆえに肥満の成因としての重要度はそれほど高くないと考える報告もある⁵⁾。

一方、MC-3受容体の変異について

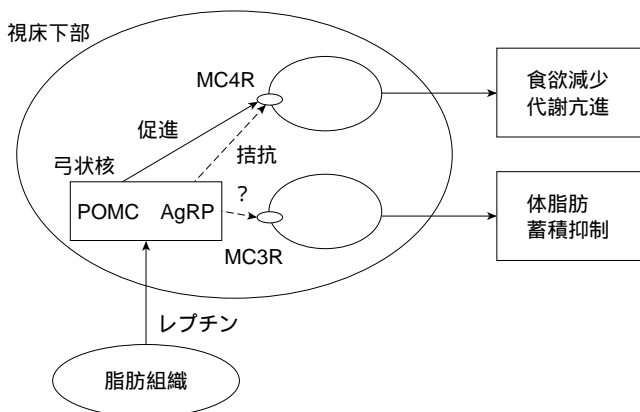


図1 視床下部におけるメラノコルチン受容体と食欲・代謝調節

表1 肥満者に出現する代表的なMC-4受容体の遺伝子異常

ナンセンス変異
Tyr35stop
ミスセンス変異
Thr11Ser, Arg18Cys, Ser30Phe, Asp37Val, Val50Met, Ser58Cys, Asn62Ser, Pro78Leu, Ile102Ser, Ile137Thr, Thr150Ile, Arg165Thr, Arg165Gln, Ile170Val, Leu250Gln, Gly25Ser, Val253Ile, Cys271Tyr, Ile301Thr, Ile317Thr
挿入または欠失変異
del4bp, nt633 ; ins4bp, nt732 ; 47-48insG ; codon279insGT ; C deletion, 28bp 3' of stop

(森ほか:日本臨床, 2001, 59:431-436を一部改変)

は昨年, Val81IleとLys6Thrの2つのミスセンス変異が同定され, いずれも肥満や糖尿病との有意な関連はなく¹¹⁾, MC-3受容体異常の肥満臨床への意義は少ないものと思われる.

さらに最近の肥満小児における検討では, MC-4受容体遺伝子の4種類のミスセンス変異とともに2種類のAgRPの異常(エクソン1におけるsilent mutation, エクソン2のAla67Thr)が報告され¹²⁾, AgRPの遺伝子異常による肥満成立の可能性も提唱されている. 一方, POMC遺伝子異常に関しては2名の子供が報告されている¹³⁾. これらの症例においては, 肥満のみならず-MSHやACTHの欠損による皮膚の色素沈着異常や副腎不全を合併することが報告されている. しかしながら, 行動や免疫機能には異常は認められないとされている.

肥満臨床の面からMC系の重要性に関しては, メラノコルチン受容体拮抗剤であるSHU9119の第三脳室内投与が悪性腫瘍にともなう食欲抑制を完全に回復させるが, 食欲促進物質として知られるグレリンやニューロペプチドYでは拮抗されないことが報告され¹⁴⁾, 癌にともなう悪液質へのメラノコルチン系の関与が推察される. また肥満の治療面に関する可能性に関しては, ラットにおいてAgRPの血中濃度の測定がなされつつあり, 絶食状態においてはその血中濃度が漸増することや外因性のレプチン投与により用量依存性に減少することが判明し¹⁵⁾, 今後の肥満臨床への展開が期待される.

文 献

- 1) Michaud EJ, Bultman SJ, Klebig ML, et al.: A molecular model for the genetic and phenotypic characteristics of the mouse lethal yellow (A^y) mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91: 2562-2566.
- 2) Wilson BD, Ollmann MM, Barsh GS: The role of agouti-related protein in regulating body weight. *Mol Med Today* 1999, 5: 250-256.
- 3) Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, et al.: Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet* 2000, 26: 97-102.
- 4) Seeley R, Yagaloff KA, Fisher SL, et al.: Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997, 390: 349.
- 5) Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly S: Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000, 404: 644-651.
- 6) 森 保道: メラノコルチンとその受容体の食欲調節に果たす役割. *日本臨床* 2001, 59: 431-436.
- 7) Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al.: Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000, 106: 271-279.
- 8) Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, et al.: A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genet* 1998, 20: 111-112.
- 9) Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, et al.: Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 1483-1486.
- 10) Sina M, Hinney A, Ziegler A, et al.: Phenotypes in three pedigrees with autosomal dominant obesity caused by haploinsufficiency mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *Am J Hum Genet* 1999, 65: 1501-1507.
- 11) Hani EH, Dupont S, Durand E, et al.: Naturally occurring mutations in the melanocortin receptor 3 gene are not associated with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2895-2898.
- 12) Dubern B, Clement K, Pelloux V, et al.: Mutational analysis of melanocortin-4 receptor agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr* 2001, 139: 177-181.
- 13) Krude H, Biebermann H, Luck W, et al.: Severe early-onset, obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations. *Nature Genet* 1998, 19: 155-157.
- 14) Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, et al.: Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001, 142: 3292-3301.
- 15) Li J-Y, Finniss S, Yang Y-K, et al.: Agouti-related protein-like immunoreactivity: Characterization of release from hypothalamic tissue and presence in serum. *Endocrinology* 2000, 141: 1942-1950.