

トピックス

肥満者における血漿 α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH), agouti-related protein (AGRP) レベルの検討

三重大学医学部第三内科

勝木 顕, 住田 安弘, 浦川 英己, 足立 幸彦

ヒト肥満への関与について

レプチンの中枢における摂食調節機構において, proopiomelanocortin (POMC)の発現亢進, agouti-related protein (AGRP)/neuropeptide Y (NPY)の発現抑制を介した摂食抑制経路が注目されている¹⁾.

すなわち, レプチンはPOMC neuronを刺激することによりPOMC由来の α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH)発現および放出を亢進し, 食欲低下にかかわっていると考えられている. 一方, POMC由来ホルモン欠損マウスの実験結果からは, 末梢 α -MSHの中枢を介した, また, 末梢組織での役割が注目され, 肥満の1つのモデルにおける α -MSH投与の肥満

治療への応用の可能性が示唆されている²⁾. われわれは, 最近, 肥満者において血漿 α -MSHレベルが上昇し, 血漿 α -MSHレベルは肥満度(図1), 内臓脂肪蓄積, インスリン抵抗性と関連していることを報告した³⁾. 肥満者, 非肥満者では副腎皮質刺激ホルモン (ACTH), コルチゾルレベルに差を認めなかったことから, 少なくとも末梢 α -MSHは中枢由来ではないと考えられた. また, α -MSHは末梢において, サイトカインの作用阻止や遊離脂肪酸の取り込み抑制作用が知られているが, インスリン抵抗性をも惹起している可能性が考えられた.

一方, AGRPは1997年, expressed sequence tag (EST)を用いてヒトおよびマウスの視床下部と副腎からクロ

ーニングされた蛋白質であるが, マウスにおいてはレプチンがAGRPを発現・分泌抑制することにより食欲低下にかかわっていると考えられている. また, ニワトリを対象にした検討では, 末梢の種々組織においてAGRP, melanocortin 4 receptorが発現していることより, AGRPが末梢種々組織においてメラノコルチンシステムの調節に関与している可能性が示唆されている⁴⁾.

われわれはヒトにおいて血漿AGRPレベルを測定したところ, 肥満者において血漿AGRPレベルが非肥満者に比して上昇し, 血漿AGRPレベルは肥満度(図2), 内臓脂肪蓄積, 血漿 α -MSHレベルと正相関を示すことを見出した⁵⁾. 血漿AGRPレベルには男女差を認めなかったことから, 少なくともそれは精巣由来のものではないと考えられた.

これらの結果は, 末梢の α -MSH, AGRPレベルがヒト肥満において何らかの役割を果たしている可能性を示唆するものと考えられる. しかし, 今後解明すべき点として, 1. 末梢 α -MSH, AGRPの由来臓器, 2. 末梢 α -MSH, AGRPの中枢への到達, 3. 中枢での α -MSH, AGRPの摂食調節機構への

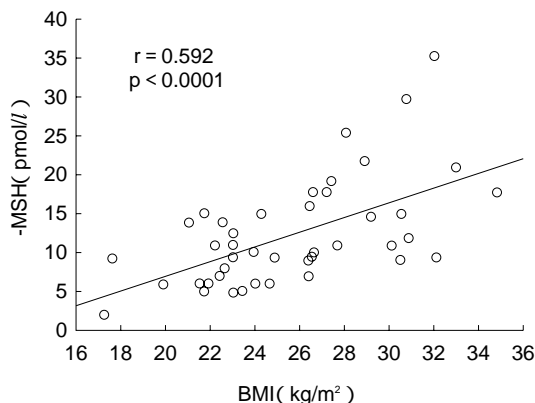


図1 ヒトにおける肥満度と血漿 α -MSHレベルとの関連

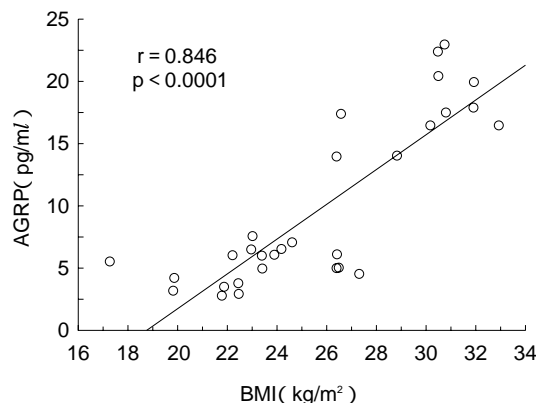


図2 ヒトにおける肥満度と血漿AGRPレベルとの関連

関与, 4. α -MSH, AGRPのより詳細な末梢作用,さらには, 5. 今後,肥満治療における臨床応用の可能性といった点が挙げられる. レプチンの臨床応用を含め今後の検討が期待される.

文 献

- 1) 孫 徹, 細田公則, 小川佳宏ほか : 肥満のバイオサイエンス. 肥満研究 1999, 5 : 221-222.
- 2) Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, et al. : Obesity in the mouse model of proopiomelanocortin deficiency. Nature Med 1999, 9 : 1066-1070.
- 3) Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, et al. : Elevated plasma levels of α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) are correlated with insulin resistance in obese men. Int J Obes Relat Metab Disord 2000, 24 : 1260-1264.
- 4) Takeuchi S, Teshigawara K, Takahashi S : Widespread expression of agouti-related protein(AGRP) in the chicken : A possible involvement of AGRP in regulating peripheral melanocortin systems in the chicken. Biochim Biophys Acta 2000, 1496 : 261-269.
- 5) Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. : Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86 : 1921-1924.