

トピックス

# 新たな摂食亢進ペプチドグレリンの神経系を介する作用機構

宮崎医科大学第三内科  
伊達 紫

## はじめに

肥満は糖尿病，高血圧，高脂血症，動脈硬化等の根底をなす病態であり，臨牀的にも社会的にもインパクトの大きな問題である．肥満の原因として，過食，摂食パターンの異常，遺伝，運動不足，熱産生機能障害などが挙げられるが，結果的にはこれらの因子が複合的に作動することにより，肥満を形成するものと考えられる．

近年の分子生物学やペプチド化学の急速な進歩により，エネルギー代謝調節に関与する多くの神経ペプチドが単離・同定され，物質レベルでの摂食調節機構が明らかにされつつある．1999年，国立循環器病センターの児島，寒川らは，オーファン受容体GHS-R (growth hormone secretagogue receptor; 成長ホルモン分泌促進因子受容体) の内因性リガンドである新規ペプチドホルモングレリンをヒトとラットの胃から発見し，構造を決定した<sup>1)</sup>．グレリンは成長ホルモン分泌促進作用のみならず強力な摂食促進作用を持ち<sup>2)</sup>，絶食によりその分泌が促進されることから，空腹信号として機能していることが推測される．本稿では，末梢空腹信号グレリンの中樞への伝達経路と同ペプチドの摂食調節機構について概説する．

## 1. グレリンの発見

GHS ( growth hormone secretagogue ; 成長ホルモン分泌促進因子) とは，GH分泌促進活性を示す一群のペプチド性および非ペプチド性化合物の総称である<sup>3)</sup>．GHSは従来から知られているGH放出ホルモン(GHRH)とは異なる受容体(GHS-R)に結合する．GHSがGHS-Rに結合すると，細胞内情報伝達系としてイノシトール3リン酸の加水分解が促進され，細胞内カルシウム濃度の上昇が認められる．1996年にヒト，ラット，ブタの視床下部と下垂体でのGHS-Rの存在と1次構造が明らかにされたことにより<sup>4)</sup>，それまで存在が疑問視されていた内在性リガンドの探索が，国内外で競って行われた．

児島，寒川らはGHS-Rを安定発現する培養細胞を調製し，細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を指標とするアッセイ系を確立した．これを用いてラット全身組織の探索を行った結果，胃抽出物中にGHS-Rに対する非常に強い活性分画を見出した．単離したペプチドは28アミノ酸残基よりなる新規ペプチドで，分子量はヒトグレリンが3370.9，ラットグレリンが3314.8であった．興味深いことに3番目のセリン残基の側鎖は炭素数8個の脂肪酸，オクタン酸(分子量144)によってエステル化されていた(図1)．このオクタン酸によるアシル化修飾はグレリンの生物活性発現に必須であり，アシル化修飾のないペプチド鎖のみでは全くGH分泌作用は示さない<sup>1)</sup>．グレリンは魚類，両生類，鳥類や多くの哺乳類で同定されており，いずれも3番目のセリンまたはスレオニン残基がアシル化されている．

## 2. グレリンの分布

ヒトとラットのグレリンは，ノザン解析により胃に最も多く，腸，膵臓，視床下部，胎盤，腎臓などでも産生される．胃のグレリン産生細胞は分泌類

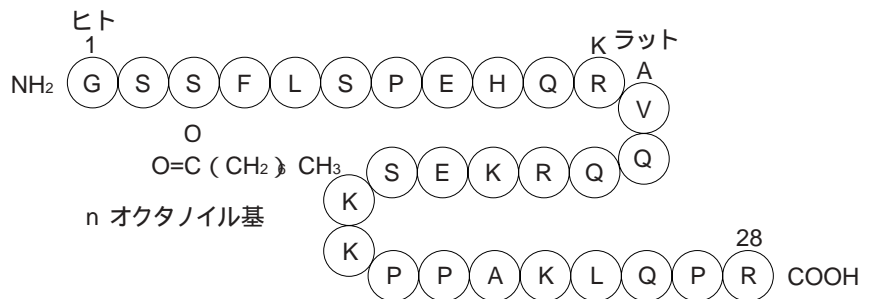


図1 ヒトとラットのグレリンの1次構造

グレリンのペプチド鎖は28アミノ酸残基からなり，3番目のセリンが炭素原子数8個からなるオクタン酸により修飾されている．アミノ酸は1文字表記で示している．ラットでは11位がリジン(K)，12位がアラニン(A)になっている．

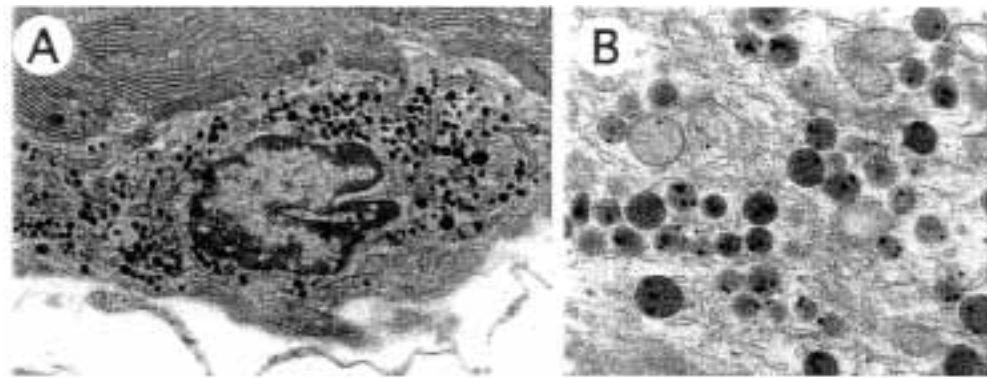


図2 ラット胃のグレリン産生細胞

- (A) 胃グレリン細胞の免疫電顕像。グレリンの免疫活性は、円形で電子密度の高い平均120nmの顆粒中に存在する。  
 (B) Aのグレリン貯蔵顆粒の拡大。

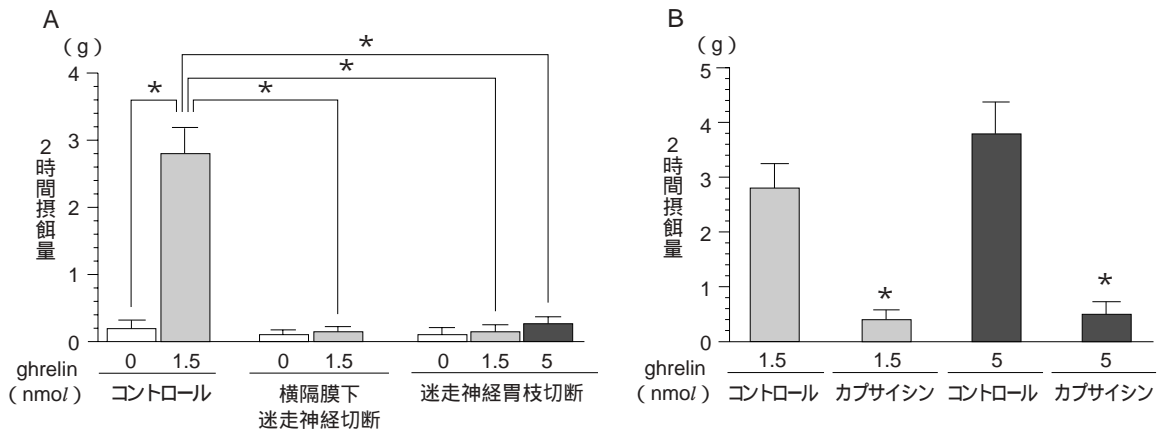


図3 迷走神経遮断ラットにおけるグレリンの摂食促進作用

- (A) 迷走神経切断ラットでのグレリン (1.5または5nmol) 静脈内投与後の2時間摂食量。  
 \* $p < 0.0001$  (コントロールとの比較).  
 (B) カプサイシン投与ラットでのグレリン (1.5または5 nmol) 静脈内投与後の2時間摂食量。  
 \* $p < 0.001$  (コントロールとの比較).

粒を多く含み(図2), 膵臓でグルカゴンを産生するA細胞に類似していることからA-like細胞(またはX細胞)と呼ばれていた細胞そのものであることが、グレリン抗体を用いた免疫電顕により判明した<sup>5)</sup>。X/A-like細胞は、1960年代から存在が知られていたが、顆粒の内容物は不明であった。グレリンは直径120nmでほぼ均一なサイズの電子密度の高い分泌顆粒に貯蔵されている。グレリン細胞は、胃体部の内分泌細胞の20~25%を占め、ヒスタミンを産生するenterochromaffin-like

(ECL)細胞に次いで2番目に多い内分泌細胞である<sup>5)</sup>。グレリンは視床下部弓状核でも産生されており、弓状核内のNPYニューロンや視床下部外側野のorexinニューロンに投射し、摂食促進に作用することが知られている。

### 3. 胃グレリンの摂食調節機構

グレリンはラット静脈内投与によって1 nmolから濃度依存性に摂食促進作用を示す。迷走神経は消化管からの種々の情報を脳幹を経て間脳や新皮質に伝達する脳神経である。消化管の物

理・化学的的刺激や消化・吸収にともなって消化管から分泌される物質の一部は、迷走神経求心路を介して延髄孤束核へ情報を伝達する。迷走神経は運動と感覚の両方の線維からなっているが、横隔膜下迷走神経の約90%は髄鞘のない求心線維(感覚線維)で、カプサイシンに感受性を持つ。われわれは胃グレリンの摂食促進作用における迷走神経の関与について検討するために、迷走神経遮断モデルラットにおけるグレリンの作用を評価した。迷走神経切断および迷走神経求心線維を特異

的に遮断するカプサイシン投与ラットではグレリンによる摂食促進作用は起こらなかった(図3)<sup>6)</sup>。また、グレリンのラット静脈内投与は、摂食行動に重要な視床下部弓状核の神経細胞群を活性化することが、Fosタンパクの免疫染色により明らかにされているが、迷走神経遮断ラットではグレリン投与による神経細胞の活性化は見られなかった<sup>6)</sup>。つまり胃グレリンは、迷走神経求心路を介して末梢空腹情報を中枢に伝達すると考えられる。グレリン受容体は迷走神経求心性ニューロンで産生され求心線維末端へ輸送される。さらにグレリンのラット静脈内投与は、迷走神経胃枝求心線維の電気活動を抑制する。これらの結果は、胃グレリンが迷走神経にダイレクトに作用することにより摂食促進物質として機能していることを示すものである。

### おわりに

グレリンは摂食亢進に作用することが初めて示された消化管ペプチドである。グレリンの発見により、胃が消化機能だけでなく、成長ホルモンの分泌調節や摂食調節にも機能していることが明らかになった。胃から分泌されたグレリンは、迷走神経を介して速やかに末梢空腹情報を中枢に伝達し摂食促進に機能する。グレリンの自律神経系を介する摂食調節機構の解明は、肥満や摂食障害などの病因の究明ならびにグレリンの薬剤としての開発および臨床応用に繋がるものと期待される。

### 文 献

- 1) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al.: Ghrelin is a novel growth hormone releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999, 402: 656-660.
- 2) Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al.: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001, 409: 194-198.
- 3) Smith RG, Cheng K, Schoen WR, et al.: A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. Science 1993, 260: 1640-1643.
- 4) Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al.: A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. Science 1996, 273: 974-979.
- 5) Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al.: Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2001, 41: 4255-4261.
- 6) Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al.: The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. Gastroenterology 2002, 123: 1120-1128.

## 第13回 国際動脈硬化学会学術会議

### XIIIth International Symposium on Atherosclerosis

日 時：平成15年9月28日(日)～10月2日(木)(5日間)  
会 場：京都市(国立京都国際会館)  
主 催：日本学術会議, 日本動脈硬化学会, 国際動脈硬化学会  
詳細ご案内：ISAのWeb site (<http://www.congre.co.jp/isa/>) をご覧下さい。