

トピックス

## 摂食調節におけるガラニン様ペプチド(GALP)神経のニューロンネットワーク

昭和大学医学部第1解剖学教室

影山 晴秋, 竹ノ谷文子, 塩田 清二

### はじめに

ガラニン様ペプチド(GALP)はGタンパク質共役型受容体の1つであるガラニン受容体の内因性リガンドとして発見され, 60アミノ酸残基からなる新規神経ペプチドである<sup>1)</sup>. ガラニンのアミノ酸配列の1から13番目とGALPの9から21番目の配列が完全に一致しており, 種を越えて保存されている<sup>1)</sup>. GALPの脳室内投与実験より, GALPはガラニンよりも強力な摂食亢進作用

を示す<sup>2,3)</sup>ことから, 摂食調節因子として注目されている.

### GALPニューロンの分布とニューロンネットワーク

*In situ* hybridization法および免疫組織化学的観察により, GALP含有細胞体は摂食調節に関与している視床下部弓状核(ARC)に局在している<sup>4-6)</sup>(図1). ARCにおけるGALP含有細胞体は前部よりも後部で密に存在している.

GALP含有神経線維は, 視床下部室傍核, 視床下部室周囲核, 外側視床下部, 視索上核, 分界条, 内側視索前野, 腹外側中隔核, 内側視索前野など広範囲に分布している. これらの陽性線維はARCからの投射であることが明らかとなっている<sup>6,7)</sup>(図1).

ARCにおけるGALP含有ニューロンは2つの受容体を発現している. 約85%以上のGALP含有ニューロンはレプチン受容体を発現している<sup>6)</sup>. また約10%のGALP含有ニューロンにはオレキシン1受容体(OX<sub>1</sub>-R)が発現している<sup>8)</sup>. 摂食抑制作用をもつプロオピオメラノコルチン(POMC)とも共存(約7%)している<sup>9)</sup>.

さらにGALP含有ニューロンの入力系(求心性)と出力系(遠心性)について探索した. GALP含有ニューロンへの入力系については, ニューロペプチドY(NPY)またはオレキシン含有ニューロンの神経終末が投射していることが明らかになっている<sup>8,9)</sup>. このよ

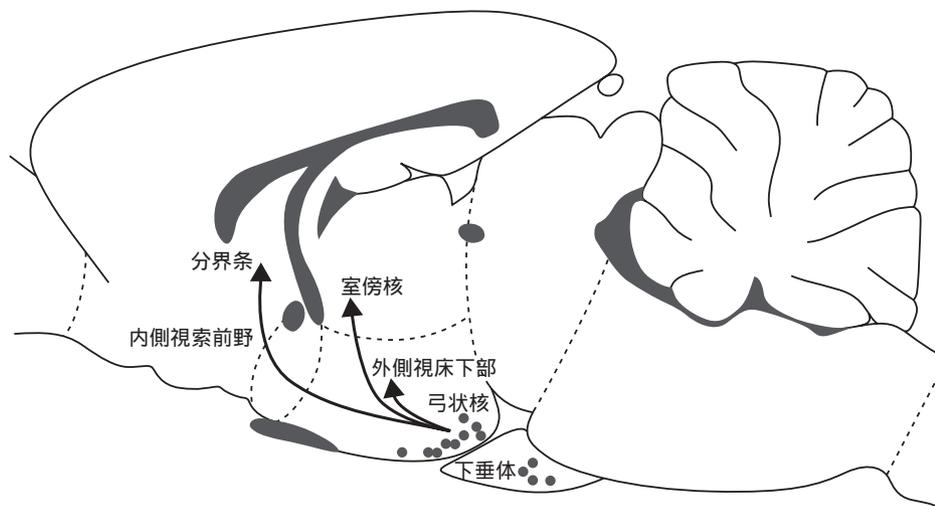
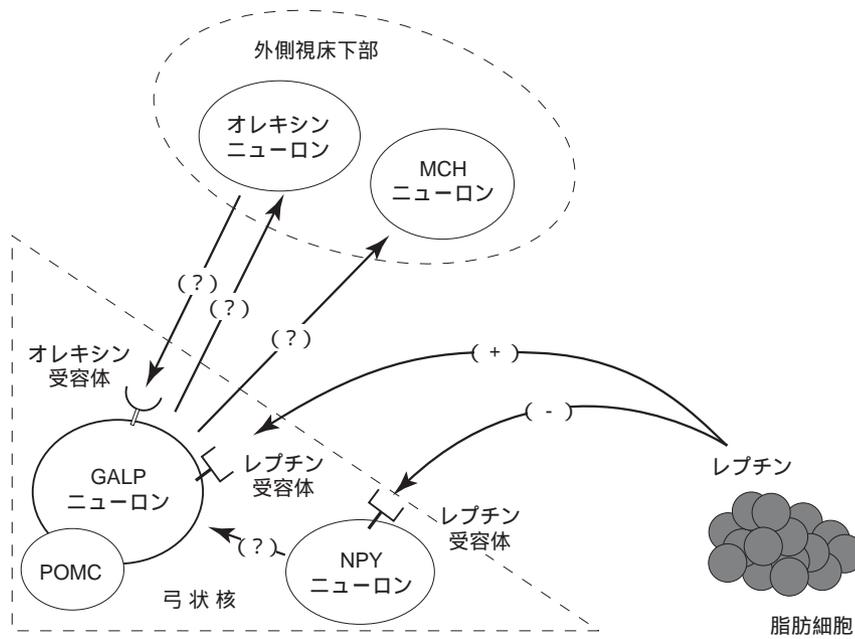


図1 ラット脳内におけるガラニン様ペプチド含有ニューロンの投射様式模式図

はガラニン様ペプチド産生細胞を示す. ガラニン様ペプチド産生細胞は視床下部弓状核と下垂体後葉に局在している. 矢印はガラニン様ペプチド含有神経線維を示す.



**図2 視床下部におけるガラニン様ペプチド含有ニューロンのニューロンネットワーク**  
 GALP : ガラニン様ペプチド, NPY : ニューロペプチドY, POMC : プロオピオメラノコルチン, MCH : メラニン凝集ホルモン. ( + )は神経の興奮を, ( - )は抑制を示す. ( ? )は作用不明.

うにGALP含有ニューロンは、摂食抑制系(レプチン)と摂食亢進系(NPYとオレキシン)の両系統のニューロンによって調節を受けていると考えられる。一方、GALPニューロンからの出力系については、外側視床下部においてGALP含有ニューロンがオレキシンおよびメラニン凝集ホルモン(MCH)含有ニューロンに神経投射していることが明らかになった<sup>7)</sup>(図2)。以上の観察結果から、GALPは視床下部内の摂食調節に関わるニューロンと密接なニューロンネットワークを構築し、摂食調節を行っている可能性が考えられる。またGALPとオレキシンの神経相関は、摂食のみならず覚醒作用にも関与する可能性を示唆している。

さらにGALPニューロンは内側視床前野の領域において、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)含有ニューロンとの神経相関が確認されている<sup>6)</sup>。筆者らは、GnRHニューロンに改良型緑色蛍光タンパク質(EGFP)を発現するトランスジェニックラット(日本医

大・佐久間ら作製)を用いて同様の観察結果を得ている(未発表)。またGALP脳室内投与によって、血中黄体形成ホルモンやテストステロンを上昇させることが報告されている<sup>10, 11)</sup>。このようにGALPは、「摂食」調節に加えて「生殖」にも何らかの影響をもっている可能性がある。

### おわりに

今後GALPの機能解析によって、GALPが摂食障害の究明や肥満に対する予防や治療につながるものとおおいに期待される。

### 文献

- 1) Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, et al. : Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide( GALP) from porcine hypothalamus. J Biol Chem 1999, 274 : 37041 37045.
- 2) Matsumoto Y, Watanabe, T, Adachi, Y, et al. : Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. Neurosci Lett 2002, 322 : 67 69.
- 3) Lawrence CB, Baudoin FM, Luck-

- man SM : Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat : A comparison with galanin. J Neuroendocrinol 2002, 14 : 853 860.
- 4) Juréus A, Cunningham MJ, McClain ME, et al. : Galanin-like peptide ( GALP) is a target for regulation by leptin in the hypothalamus of the rat. Endocrinology 2000, 141 : 2703 2706.
- 5) Larm JA, Gundlach AL : Galanin-like peptide( GALP)mRNA expression is restricted to arcuate nucleus of hypothalamus in adult male rat brain. Neuroendocrinology 2000, 72 : 67 71.
- 6) Takatsu Y, Matsumoto H, Ohtaki T, et al. : Distribution of galanin-like peptide in the rat brain. Endocrinology 2001, 142 : 1626 1634.
- 7) Takenoya F, Hirayama M, Kageyama H, et al. : Neuronal interactions between Galanin-like peptide( GALP) and Orexin or Melanin-Concentrating Hormone( MCH)-containing neurons in the rat hypothalamus. Regul Pept 2004, ( in press )
- 8) Takenoya F, Aihara K, Funahashi H, et al. : Galanin-like peptide is target for regulation by orexin in the rat hypothalamus. Neurosci Lett 2003, 340 : 209 212.
- 9) Takenoya F, Funahashi H, Matsumoto H, et al. : Galanin-like peptide is co-localized with alpha-melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. Neurosci Lett 2002, 331 : 119 122.
- 10) Matsumoto H, Noguchi J, Takatsu Y, et al. : Stimulation effect of galanin-like peptide( GALP) on luteinizing hormone-releasing hormone-mediated luteinizing hormone( LH) secretion in male rats. Endocrinology 2001, 142 : 3693 3696.
- 11) Krasnow SM, Fraley GS, Schuh SM, et al. : A role for galanin-like peptide in the integration of feeding, body weight regulation, and reproduction in the mouse. Endocrinology 2003, 144 : 813 822.