

空腹情報の伝達物質グレリン

黒川 知 則

視床下部が摂食行動の中核であることはよく知られている。視床下部の腹内側核(ventromedial hypothalamus; VMH)が満腹中枢であり、外側野(lateral hypothalamic area; LHA)が摂食中枢であるとされている。すなわち摂食行動は、中枢と末梢で産生される摂食促進因子と摂食抑制因子が複雑に視床下部に作用して調節されている。これまでに中枢に作用して摂食行動を調節するペプチド性因子は、脂肪細胞から分泌されるレプチン(leptin; ob遺伝子産物)など数多く知られている(下表)。人間の摂食行動においても、このような生体内の恒常性システムが複雑に連係して体重やエネルギー代謝を制御しているものと考えられる。そのため、下表に挙げた様々な因子のはたらきを理解することは栄養学の領域においても大切なこととなるであろう。

摂食量に影響を及ぼすペプチド性因子	
摂食量を増加させる因子	摂食量を減少させる因子
ニューロペプチドY	レプチン
ペプチドYY	αメラノサイト刺激ホルモン
メラニン凝集ホルモン	コレシストキニン
オレキシンA	インスリン
オレキシンB	ニューロメジンU
ガラニン	コカイン-アンフェタミン誘導ペプチド
agouti関連タンパク質	グルカゴン様ペプチド-1
グレリン	コルチコトロピン放出ホルモン

今回は、胃から分泌された後、迷走神経を介して中枢に空腹情報を伝えるグレリン(ghrelin)について紹介する。グレリンは、1999年国立循環器病センターの寒川らのグループによって下垂体からの成長ホルモン(GH)の分泌を促進するペプチドホルモンとして胃から発見された。ノーザン解析

によってグレリンmRNAは、胃に最も多く、小腸、膵臓、腎臓、視床下部、胎盤などでも発現していることが明らかになっている。またグレリンは、28個のアミノ酸からなり、N末端から3番目のセリン残基が炭素数8個の脂肪酸(C8:0, オクタン酸)によってアシル化されているという特徴的な構造をしている(下図)。この脂肪酸による修飾は、グレリンの生物活性には必須であることも知られている。



(G:グリシン, S:セリン, F:フェニルアラニン, L:ロイシン, P:プロリン, E:グルタミン酸, H:ヒスチジン, Q:グルタミン, R:アルギニン, V:バリン, K:リジン, A:アラニン)

その後の研究によってグレリンは、GH分泌促進作用とは別に、摂食促進と体重増加(脂肪蓄積)作用を示すことが明らかにされた。すなわち実験動物を用いた検討では、グレリン遺伝子の発現は、体重減少時や絶食(空腹)時に増加し、他方肥満ラットにおいては低下していることが認められている。またグレリンは、中枢内投与でも末梢投与でも摂食促進作用を示す。前述の表に挙げた摂食量を増加させる因子の中で、グレリンが末梢の空腹信号を脳に伝える唯一のホルモンである。

人間においてもグレリンの摂食促進作用が報告されている。すなわち血漿グレリン値は肥満者において低く、低栄養状態(神経性食欲不振症など)による体重減少時には上昇する。このように血漿グレリン値は、BMIと良好な負の相関関係を示す。また血漿グレリン値は、午前2時から3時に最高値に到達する。これは、血漿GH値の日内変動と

よく一致しており、グレリンがGH分泌促進作用をもっていることを裏付けるものである。また前夜から絶食した健常人ボランティアにグレリンを持続静脈投与(5pmol/kg/分)し、2時間後食べ放題ビュッフェにおける30分間の自由摂食による摂取カロリーの平均値がグレリン投与群で1,440kcal、対照群で1,130kcalであったことも報告されている。この結果は、個人差ではなく上記2群を入れ替えたクロスオーバー実験でもグレリンの摂食促進作用が同様に観察されている。

以上グレリンは、空腹情報を胃から脳へ伝えることにより脳内におけるエネルギー代謝調節系を作動させる重要な消化管ペプチドであり、摂食抑制作用を示すレプチンとは拮抗的に作用している。現在、摂食障害に対する治療薬としてグレリンの臨床研究もはじまっており、栄養学の領域に密接に関連した新規薬剤の開発が期待される。

参考文献：「脳と栄養」日本栄養・食糧学会監修，
齊藤昌之他 編集，建帛社（2003），pp137 - 155.