

2. 胃から発見された摂食亢進ペプチド：グレリン

中里 雅光*

グレリンは、わが国の研究者により新たな成長ホルモン分泌促進物質としてヒトとラットの胃から発見された28アミノ酸残基よりなるペプチドで、脂肪酸修飾という特徴的な構造を有している。グレリンは主として胃内分泌細胞で産生され、摂食亢進や体重増加、消化管機能調節などエネルギー代謝調節に重要な作用を持ち、今まで知られている中で唯一の末梢で産生される摂食促進ペプチドである。胃から分泌されるグレリンの空腹と成長ホルモン分泌に関する情報は、求心性迷走神経を介して脳へ伝達される。グレリンは、摂食や成長ホルモン分泌調節の中樞である視床下部に働き、これらの促進作用を発現する。

グレリンの発見により、胃が消化機能だけでなく、エネルギー代謝や成長ホルモンの分泌調節にも機能していることが明らかになった。肥満や摂食障害などの病因におけるグレリンの意義も解明されつつある。カヘキシアの治療に合成グレリンを用いる臨床研究も、わが国ですでに始まっており、グレリンの持つ幅広い生理作用の解明や薬剤としての臨床応用研究が急速に進展しつつある。

Ghrelin : An orexigenic peptide discovered from stomach

MASAMITSU NAKAZATO Third Department of Internal Medicine, University of Miyazaki



*なかざと・まさみつ：宮崎大学医学部第三内科教授。昭和59年宮崎医科大学大学院医学研究科修了。昭和60年宮崎医科大学医学部第三内科助手。平成8年同講師。平成15年現職。主研究領域／アミロイドーシス。遺伝子性疾患の分子生物学的研究。摂食調節機構。抗菌ペプチドによる生体制御。

Key words

グレリン
摂食亢進ペプチド
迷走神経
胃内分泌細胞

はじめに

摂食は、中枢と末梢で産生される摂食亢進物質と抑制物質の複雑な相互作用により、巧妙に調節されている。近年、分子レベルでの摂食調節機構が急速に明らかにされつつある。グレリンは、成長ホルモン分泌促進物質としてヒトとラットの胃から発見されたペプチドで、脂肪酸修飾という特徴的な構造を有している。グレリンは、摂食亢進や体重増加、消化管機能調節などエネルギー代謝調節に重要な作用を持ち、今まで知られている中で唯一の末梢で産生される摂食促進ペプチドである。胃から分泌されるグレリンの空腹と成長ホルモン分泌に関する情報は、求心性迷走神経を介して脳へ伝達される。発見から機能解析までわが国で先端的に研究が進められてきたグレリンに関し、摂食調節作用を主に、病態との関連についても概説する。

1. グレリンとは

Gタンパク質共役受容体 (G-protein-coupled receptor, GPCR) は、細胞間のシグナル伝達や細胞増殖・分化など生命現象に幅広く関与し、イオンから蛋白質まで種々のリガンドに対する受容体となっている。GPCRはヒトの遺伝子全体の数%を占め、4番目に大きなタンパク質ファミリーを形成している。Science誌によると616種類のGPCRが存在し、その大半は7回膜貫通型である。GPCRのうちリガンドが不明なものは約300種類存在するといわれ、内因性リガンドの探索は、新たな生体情報系の解明や創薬開発の切り口となる可能性がある。

1970年代からある種の化合物が、成長ホルモン (GH) 放出ホルモン (GHRH) とは異なる受容体を介して、GH分泌を促進することが知られていた。GHRHはセカンドメッセン

ジャーがサイクリックAMPであるのに対し、この受容体ではカルシウムである。1996年にヒト、ラット、ブタの視床下部と下垂体におけるこの受容体の存在と一次構造が明らかになった¹⁾。この発見により、存在が疑問視されていた内因性リガンドの探索が国内外で競って行われた。

1999年国立循環器病センターの児島、寒川らは、ラットとヒトの胃からこの受容体を活性化する内在性ペプチドとして、グレリンを発見した²⁾。ヒトグレリンは28アミノ酸残基よりなり、分子量は3,370.9である。興味深いことに3番目のセリン残基の側鎖は、炭素原子数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る (図1)。脂肪酸修飾を受けている生理活性ペプチドの発見は初めてであった。グレリンは *in vivo*, *in vitro* で強力に成長ホルモン分泌を促進した。英語の“grow”がインド・ヨーロッパ基語で“ghre”であることから、グレリン (ghrelin) と命名された。この名前には、GHを放出する (release) という意味も含まれている。アシル化されていない (脂肪酸が付加されていない) グレリン分子 (des-acyl-ghrelin) には、GH分泌活性がない²⁾。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に脂肪酸が付加されている。

2. グレリンの分布と受容体

ヒトとラットのグレリンは、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。胃では酸分泌腺のある胃体部に多く、管腔とは接していない閉鎖型内分泌細胞である³⁾。グレリン産生細胞は分泌顆粒を多く含み、膵臓でグルカゴンを生産する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っ

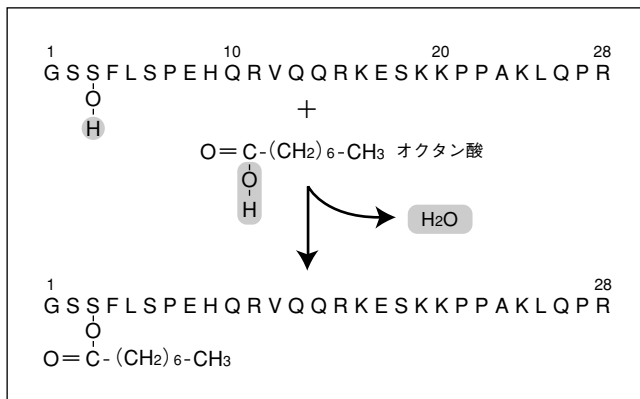


図1 ヒトグレリンの一次構造

グレリンのペプチド鎖は28アミノ酸残基からなり、3番目のセリンの水酸基と炭素原子数8個からなる脂肪酸（炭化水素化合物にカルボン酸が結合したもの）のオクタン酸がエステル結合して、活性型グレリンが形成される。

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

た³⁾。この細胞は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細胞に次いで2番目に多い内分泌細胞である。グレリン産生ニューロンは視床下部の弓状核外側部に存在し、その神経線維は正中隆起や視床下部の他の核に及ぶ¹⁾。グレリン受容体は脳内では視床下部、大脳皮質、海馬、黒質や脳幹部に発現している。

ヒトのグレリン受容体は、第3染色体長腕に位置する⁴⁾。366アミノ酸からなる7回膜貫通型で、全長6キロ塩基対よりなり、3つのエクソンから構成されている。グレリン受容体は、消化管運動亢進作用をもつペプチドであるモチリンの受容体と約40%のアミノ酸相同性を有する。グレリン受容体は活性化後、三量体Gq蛋白に結合し、ホスホリパーゼの活性化とイノシトール3リン酸の産生を介して、小胞体からのCa²⁺放出を促進する。こ

のCa²⁺経路がグレリンの細胞内情報伝達系である。

3. グレリンの摂食亢進作用

グレリンは、ラットやマウスに中枢および末梢投与すると、摂食亢進と体重増加作用を示す⁵⁾。グレリンによる摂食亢進は、成長ホルモン分泌促進作用とは関連していない。ヒトでもグレリンの摂食亢進作用が報告されている⁶⁾。視床下部に存在して摂食促進に作用するニューロペプチドY (NPY), agouti関連タンパク質 (agouti-related protein, AgRP), オレキシン (orexin), メラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone, MCH), オピオイドペプチド, ガラニン (galanin) などは、脳室内投与によって摂食促進作用を示すが、末梢投与では効果を示さない⁷⁾。グレリンの摂食促進効果は脳室内投与のほか、静脈内や腹腔内投与でも認められ、今まで知られている中でグレリンが唯一の末梢性空腹信号として摂食促進に作用している。

視床下部には、摂食調節に関与する重要な

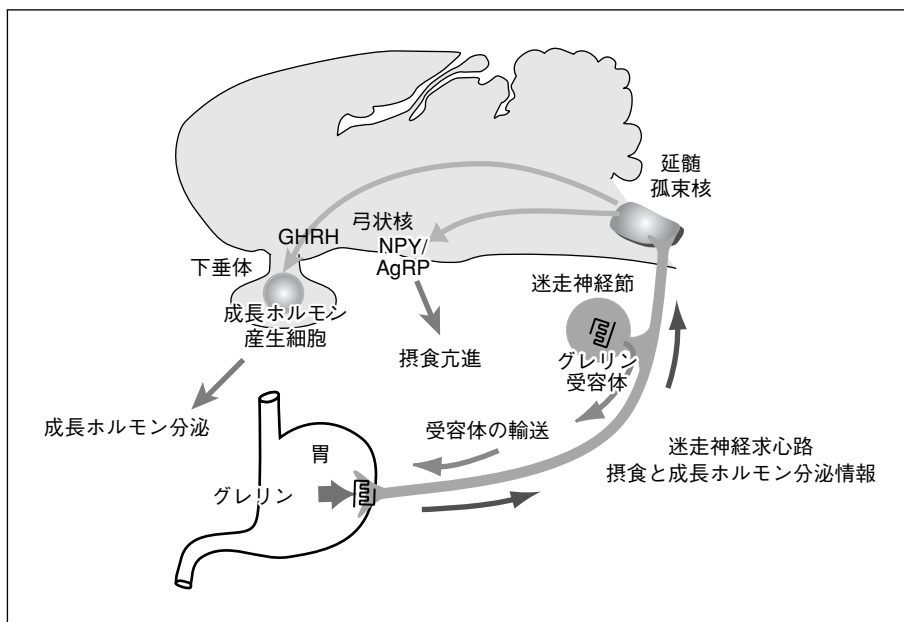


図2 胃から分泌されたグレリンの脳と下垂体における作用経路

グレリンは迷走神経求心路末端に存在する7回膜貫通型受容体に結合し、摂食とGH分泌に関する情報は延髄孤束核に伝達される。これらの情報は、シナプスを変えて視床下部のNPY/AgRPニューロンとGHRHニューロンに伝達される。血中を介して、直接下垂体に入りGHを分泌する経路もある。グレリン情報の一部は、迷走神経遠心路を介して胃酸分泌と胃運動亢進に機能する。

中枢核が存在し、多くの情報が統合され、エネルギー代謝が制御されている。NPYとAgRPは同一のニューロンで産生され、グレリン受容体が発現している。グレリンはNPY/AgRPニューロンを活性化して、両ペプチドの産生と分泌を促進し、摂食作用を発現する⁵⁾。経静脈的に投与されたグレリンもNPY/AgRPニューロンを活性化して、摂食を促進させる⁸⁾。オレキシンは視床下部外側野で産生され、摂食亢進や睡眠・覚醒レベルの調節に機能しているペプチドである。グレリンの摂食亢進作用の一部は、オレキシン系を介している。

最近の研究により、胃から分泌されるグレリンの中核への作用経路が解明された⁹⁾。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。迷走神経は運動と感覚の両方の線維から

なる。感覚神経の細胞体は、頸静脈孔を出たところにある迷走神経節に存在する。横隔膜下迷走神経線維の約90%は髄鞘のない求心線維（感覚線維）である。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。グレリンはこの受容体に結合して、迷走神経求心線維の電気活動を抑制する。この情報は延髄孤束核に伝達され、ニューロンを変えて視床下部のNPYニューロンとGHRHニューロンへ運ばれ、摂食と成長ホルモン分泌が起こる（図2）。

4. グレリンの血中濃度と分泌調節

空腹時のヒト血漿グレリン濃度は、従来の抽出法ではC端抗体を用いた測定で 148 ± 28 fmol/mLで、脂肪酸化された生物活性のあるグレリン分子だけを測定できるN端抗体を

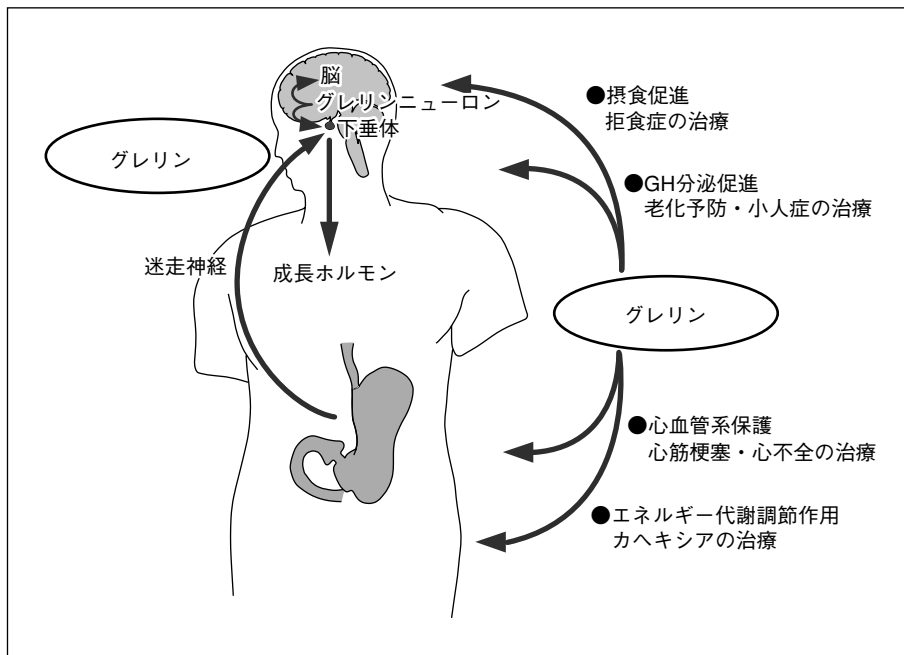


図3 グレリンの主たる生理作用と薬剤としての可能性

用いた測定では 5.4 ± 1.4 fmol/mL であった。最近開発されたモノクローナル抗体を用いた EIA 法では、活性型グレリンが 6~10 fmol/mL, des-acyl グレリンが 50~80 fmol/mL である。

血漿グレリン濃度は、BMI [body mass index, 体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m)] と逆相関を示し、肥満者で低く、神経性食思不振症では高い⁹⁾。重症心不全や肺がんで悪液質の強い症例も、血漿グレリン濃度は高値を示した。ヒト血漿グレリン濃度の日内変動は、各食前に高値を示し、摂食後に低下する⁹⁾。午前 2 時から 3 時に頂値を示し、これは血漿 GH 濃度の頂値と一致している。

ヒトやラットでグレリンの分泌は空腹により刺激され、摂食やブドウ糖負荷で抑制される。胃のグレリン産生は、絶食やインスリン投与ならびに摂食抑制作用をもつ脂肪組織由来ホルモンレプチンの投与により増加する。このような異化亢進状態では、同化作用をも

つグレリンの産生が代償的に亢進するためと考えられる。ソマトスタチンはグレリン分泌を抑制する。

5. グレリンのその他の生理作用

グレリンは、膵ランゲルハンス島でグルカゴンを産生する α 細胞に存在する。 α 細胞と β 細胞にグレリン受容体遺伝子が発現し、生理的濃度 ($10^{-12} \sim 10^{-11}$ M) のグレリンは、高血糖下でラット単離膵 β 細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させ、インスリン分泌を促進する。一方、低血糖下では、グレリンは β 細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度とインスリン分泌を変化させない。グレリンは肝臓におけるインスリン作用を修飾し、糖代謝に関与している可能性も示唆されている。

健常者へグレリンを静脈内投与すると、心拍数は変化させずに平均動脈圧が低下し、心拍出量が増加する。心筋梗塞後心不全モデル

ラットにグレリンを連続投与すると、血清GHの上昇とともに左室駆出率の増加、左室リモデリング進展の抑制、カヘキシアの是正が認められ、心機能改善および低栄養状態の是正によるグレリンの心不全治療薬としての有用性が示唆されている¹⁰⁾。慢性心不全患者へのグレリン投与でも心係数の増加や血行動態の改善が報告されている。図3に、グレリンの治療薬としての可能性が考えられている病態を示している。

おわりに

グレリンの発見により、胃が消化機能だけでなく、GHの分泌調節やエネルギー代謝調節にも機能していることが明らかになった。グレリンは、摂食亢進に作用することが初めて証明された末梢性ペプチドである。グレリンは脳と消化管で産生され、かつ両者を機能的に連係してエネルギー代謝を調節している。グレリンによる摂食調節機構は、肥満や摂食障害などの病因の解明にも意義深い。カヘキシアに対する治療薬としてのグレリンの臨床研究もすでに始まっており、グレリンの持つ幅広い生理作用の解明や薬剤としての臨床応用研究が急速に進展しつつある。

〔文献〕

- 1) Smith RG, Cheng K, Schoen WR, *et al* : A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. *Science* 1993 ; 260 : 1640—1643.
- 2) Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al* : Ghrelin is a novel growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999 ; 402 : 656—660.
- 3) 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* 2000 ; 141 : 4255—4261.
- 4) McKee KK, Palyha OC, Feighner SD, *et al* : Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol Endocrinol* 1997 ; 11 : 415—423.

- 5) Nakazato M, Murakami N, Date Y, *et al* : A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001 ; 409 : 194—198.
- 6) Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, *et al* : Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5992—5995.
- 7) Kalra SP, Dube MG, Pu S, *et al* : Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999 ; 20 : 68—100.
- 8) Date Y, Murakami N, Toshinai K, *et al* : The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1120—1128.
- 9) Shiiya T, Nakazato., Mizuta M, *et al* : Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 240—244.
- 10) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, *et al* : Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001 ; 104 : 1430—1435.

質 疑 応 答

座長(中尾) それではご質問、コメントをお願いします。

岸本忠三(日本医学会副会長) 食事の前にグレリンが増えますが、それは何が誘導するのですか。

中里 一つは迷走神経の活動だろうと思います。迷走神経およびアセチルコリンの活動によってグレリンの分泌が増えることがわかっていますが、摂食のときに増えるのは一つはそれだろうと思っています。

岸本 血糖が変わることは関係ないのでしょうか。

中里 グレリン細胞は血糖を直接には認識していませんでした。胃の灌流モデルをつくって調べていますが、グルコースの濃度には無関係です。インスリンの濃度には依存していましたが、血糖は関係ありませんでした。

岸本 これは胃の粘膜にだけあるのでしょ

うか。

中里 腸の粘膜にも少しありますが、生体内の95%以上は胃の粘膜に存在しています。

岸本 聞き逃したかもわかりませんが、ノックアウトしたネズミはどうなりますか。

中里 現在われわれも受容体のノックアウトマウスの解析をしています。通常の状態でも飼育してもはっきりしたフェノタイプはありません。成長も摂食量も変わりませんでした。ただほかの摂食亢進系の物質の発現が非常に増えていますので、それで代償しているのではないかと思います。高脂肪食で飼育したときに通常ラットでは肥満しますが、ノックアウトマウスでは肥満が起りません。

岸本 胃の粘膜にほとんどある。しかし胃を取った人でも摂食はあるわけで、本質的なものかどうかという疑問があります。

中里 胃切の患者さんでは血中濃度が30~40%くらいに下がりますが、ヒトの場合には腸管が割に長いことと、腸での産生もありますので、グレリンはこの程度にしか下がりません。胃切の患者さん、あるいは以前は潰瘍の治療に迷走神経切断がなされていましたが、そうした患者さんでは、1回あたりの摂食量が少ない、総摂食量も少ないということは、おそらく低グレリン血症(hypoghrelinemia)が関係しているだろうと思います。ただグレリンが少なくなったからといって、全く摂食が起らなくなるということはありません。

吉松博信(大分大) 一つはいまの岸本先生と同じ疑問ですが、満腹というのは胃も大きくなるし血糖値も上がってわかりやすいのですが、食べ始めるというのは何がトリガーであるのか不明で、非常に難しい生理的現象です。先生は迷走神経とおっしゃいましたが、それはどこから始まるのでしょうか。えさを見ることで始まるのでしょうか。

中里 われわれの実験では、ヒトに全然味

のしないガムを300回、500回かませると、それだけでグレリンの血中濃度が増えることがわかっています。その場合には鼓索神経から脳幹部に情報が入って行って、それがまた胃のほうに迷走神経を介して下りていくのだろうと思います。だから脳内での神経性の調節によりグレリンが動いていることも一つあると思います。

吉松 胃酸分泌でよくいわれるcephalic phaseみたいなことを考えていらっしゃるのですか。

中里 それもあると思います。

吉松 もう一つは、従来末梢作用もお考えになっていたと思います。私どもが最近行った実験では、脂肪蓄積作用などグレリンはかなり強い末梢作用を持っているということがわかりました。摂食以外の末梢作用についてはいかがですか。

中里 血管拡張作用、交感神経の抑制、副交感神経の亢進といった作用もありますし、今日は発表していませんが心臓に対する作用もあります。グレリンの受容体がほとんどすべての臓器に存在していて、心臓や脂肪組織にももちろんあります。だから血中を介して、そうした臓器で多くの生理作用があることも先生のご指摘のとおりです。

門脇 孝(東京大) 非常にオリジナリティの高い仕事に感銘を受けました。オクタン酸の結合が活性に必要だとうかがいました。オクタン酸が胃の分泌細胞から分泌される時には、すでにオクタン酸が結合したかたちで分泌されるのでしょうか、それともオクタン酸はほかの場所で結合するのでしょうか。また、それを結合させる酵素、あるいは認識配列があると思いますが、そのあたりについてわかっていることがありましたらお願いします。

中里 胃の細胞の中で約50%がオクタン酸がついています。中で動的にエステル結合

が起こったりはずれたりといったことが行われているのだらうと思います。それを輸送するのは中鎖脂肪酸のトランスフェラーゼであることもわかっていますが、まだ最終的な同定にまでは至っておりません。

山内敏正(東京大) ラットに脂肪を好むラットと好まないラットがあるをご紹介いただきましたが、これらのラットの間ではグレリンに差があるのかどうか、差がなかった場合には、何かほかのメカニズムがわかっているのかどうか、グレリンが差を生み出すメカニズムとしたときに脂肪を好むようになる下流のメカニズムが何かわかっていたら、教えていただきたいと思います。

中里 これらのラットでは、グレリンには全く差がありません。以前から炭水化物を好むラットは脂肪を好むラットに比べて脳内のモノアミン系、特にノルアドレナリン系が違うというレポートがあります。私たちもこの

本当のメカニズムがわかれば肥満の生理の解明や治療につながるのではないかというので、現在力づくでどの遺伝子が違うかを解析しています。

杉原 甫(佐賀大) 大変素晴らしいご発表でした。この細胞は新生児期からすでに認められますか。

中里 あります。

杉原 慢性胃炎によって胃固有腺が萎縮したり、腸上皮化生になった場合でも存在するものですか。

中里 ラットでは胎児期の15日目くらいからすでに発現しています。一つだけ病態と関係しているのは、*H. pylori* 感染で胃の萎縮が起こるとグレリンの細胞が減ってきて、血中濃度が減ってきます。*H. pylori* が治療できて摂食が元に戻ると、グレリンの血中濃度も元に戻ります。

座長 どうもありがとうございました。