

消化管ホルモンと摂食調節機構

伊達 紫

要約: 摂食行動には末梢および中枢のさまざまな因子が多層的かつ多重的に関与しており, それらの因子が精巧なネットワークを構築することで, 生体のエネルギーバランスは効率的に維持されている。腹腔内に広く分布する迷走神経は, 血液循環とならび摂食調節に関連する消化管ホルモンの情報を中枢へ伝達する重要なルートとして認識されている。迷走神経による情報は, 延髄から中枢に入り, 脳内神経ネットワークを作動させることにより, エネルギー収支バランスの維持に寄与しているものと考えられる。

[平成21年9月30日入稿, 平成21年11月5日受理]

はじめに

私たちは, エネルギーの獲得と消費を絶えず繰り返しながら生命現象を維持している。近年, 食物の過剰摂取, 運動不足, 携帯電話やリモコンの普及などにより, エネルギー獲得と消費のバランスが破綻し, 肥満に起因するメタボリック症候群, さらにそれを基盤とする生活習慣病の罹患率は増加の一途を辿っている。本来生体は, 日々のエネルギー摂取の変動にもかかわらず, 体重を一定に保つ, いわゆる, エネルギー恒常性を備えており, 半世紀以上前から, この恒常性維持機構に関する基礎研究が進められてきた。1951年Kennedyらはすでに, 動物が体重を長期にわたって一定に保持するのは脂肪の合成と分解がバランスをとっている為であるとする脂肪定常説を唱えており, 脂肪からの脳へのシグナル伝達がエネルギー恒常性維持に重要であると考えた。それから40年余り経過した1994年に, 脂肪細胞で産生・分泌されるレプチンが発見され¹⁾, 末梢ホルモンの中枢への情報伝達やエネルギー収支と摂食行動に関する研究は飛躍的な進歩を遂げた。現在では消化管のもつ物理・化学的機能に加え, 新規のあ

るいは既知の消化管ホルモンの摂食調節における役割について, 行動生理学, 薬理学, 発生工学・遺伝子工学, 組織学といった多方面からの機能解析が進んでいる。本稿では消化管で産生され唯一の摂食亢進ホルモンであるグレリンをはじめ, 摂食抑制ホルモンであるコレシストキニン (CCK), ペプチドYY (PYY), グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) の機能解析を中心に, 消化管ホルモンによって制御される摂食調節機構について, 動物実験の結果を基に概説する。

1. 迷走神経

迷走神経は胸腔および腹腔内臓器に広く投射する第10番脳神経で, 種々の情報を, 脳幹を経て間脳や新皮質に伝達する。この神経は運動神経と感覚神経の両方の線維からなるが, 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。腹腔内の迷走神経は, 主に食道, 肝臓, 胃, 小腸の全領域, 大腸の近位部2/3に分布しており, 消化管の物理・化学的刺激, 門脈内の浸透圧や一部の消化管ホルモンによる情報を素早く中枢に伝達している。

迷走神経は遠心路と求心路からなり, 遠心路の細胞体は延髄の背側運動核に, また, 求心路の細胞体は迷走神経求心神経節 (nodose ganglion) にある。

求心細胞の数は、約6000と言われており、末梢と中枢（延髄孤束核）の双方向に投射している。迷走神経求心線維に存在する神経伝達物質や受容体は、求心神経節の細胞体で生合成され、軸索輸送される。

2. 摂食亢進に作用する消化管ホルモングレリン

グレリンは、オーファンG蛋白共役型受容体の1つであったGHS-R (growth hormone secretagogue receptor: 成長ホルモン分泌促進因子受容体) の内因性リガンドとして、児島・寒川によりラットの胃から発見された生理活性ペプチドである²⁾。グレリンは28アミノ酸残基よりなるペプチドであるが、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、オクタン酸によってエステル化されており、この脂肪酸修飾がグレリンのGHS-Rを介した生物活性に必須であることが明らかにされている。グレリンは、胃体部内分泌細胞 (X/A-like 細胞) で産生され血中に分泌される³⁾。ヒトでは各食前に血中濃度が上昇し、食後速やかに基礎値に戻る。ラットにグレリンを末梢投与すると、1.5 nmolから用量依存性に摂食亢進作用が見られ、さらに、グレリン遺伝子発現は、絶食により増加し、再摂食により基礎値に戻る。これらの結果から、グレリンは消化管で産生される摂食亢進ホルモンとして機能していると考えられる。

グレリン受容体は、さまざまな組織で発現している。中でも特に注目すべき点は、グレリン受容体が大多数の迷走神経求心細胞で産生され、末梢に軸索輸送されている点である。実際に迷走神経遮断ラットにグレリンを末梢投与してもグレリンによる摂食亢進作用は起こらず、グレリン投与により誘導される視床下部弓状核神経核の活性化もキャンセルされる⁴⁾。さらにグレリンをラット静脈内に投与すると迷走神経胃枝求心線維の発火頻度が抑制される。これらの結果は、胃で産生・分泌された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、空腹情報を中枢に伝達している可能性を示すものである。

グレリンは迷走神経の入力部位である延髄孤束核のノルアドレナリン合成酵素; Dopamine β hydroxylase (DBH) の遺伝子発現や弓状核でのノルアドレナリン濃度を増加させる⁵⁾。さらに、延髄から視

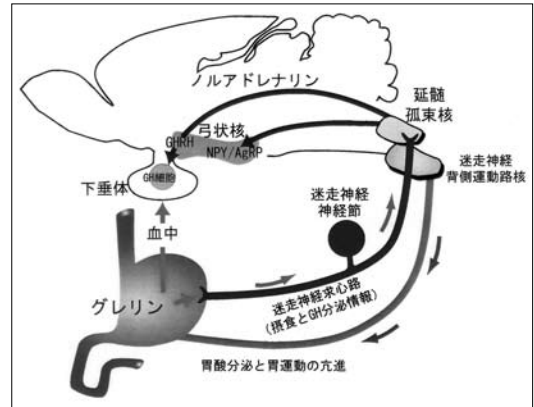


図1. 胃から分泌されたグレリンの中枢への情報伝達機構

グレリンは迷走神経末端に存在する (GHS-R: グレリン受容体) に結合することにより、摂食とGH分泌に関する情報を延髄孤束核に伝達する。これらの情報はシナプスをかえて、視床下部に伝達される。グレリンには血中を介して下垂体に入り、直接GH分泌を促進する経路もある。一部のグレリン情報は、迷走神経遠心路を經由して胃酸分泌や消化管運動亢進にも作用する。

床下部への神経線維を遮断した中脳切断ラットや弓状核に投射するノルアドレナリン産生ニューロンを特異的に破壊したモデルラットでは、末梢グレリンの摂食亢進作用はキャンセルされる。また、ノルアドレナリン $\alpha 1$ および $\beta 2$ 受容体遮断薬をラット脳室内に前投与すると、末梢グレリンによる摂食亢進作用は減衰する。これらの一連の研究から、胃で産生され血中に分泌されたグレリンによる空腹情報は、迷走神経経由で延髄孤束核に到達し、ノルアドレナリンシグナルに変換され摂食行動を制御すると考えられる (図1)。

3. 摂食抑制に作用する消化管ホルモン

1) CCK

CCKは1928年にブタの腸管粘膜より抽出された酵素分泌や胆嚢収縮に機能するペプチドである。1973年にはラットのmeal sizeを減少させることが明らかになり⁶⁾、以後、摂食抑制に機能する最初の消化管ホルモンとして多くの研究が蓄積されている。CCKは腸管では上部小腸のI細胞に存在し、消化産物が腸管腔に到達することによりその分泌が促進される。CCK受容体はG蛋白共役型受容体で、CCK-A受容体とCCK-B受容体とに分類される。

CCKの摂食抑制作用は迷走神経求心線維のCCK-A受容体を介して起こることが知られており、迷走神経求心線維末端のCCK-A受容体を介し、満腹情報を中枢に伝達する⁷⁾。グレリン受容体と同様に、CCK-A受容体は迷走神経節に存在する迷走神経求心性ニューロンで産生され、軸索輸送により神経末端に運ばれる。さらに麻酔下ラットにCCKを投与すると、迷走神経求心線維の発火頻度の増加が起こる。CCKによる摂食抑制効果は短時間であり、1回のmeal sizeは減るものの摂餌回数はむしろ増えるため、CCK間歇投与による1日摂餌量や体重は変化しない。

2) PYY

PYYは1968年にブタの小腸より単離されたペプチドで、ニューロペプチドY (NPY)、腭ポリペプチド (PP) と共にひとつのペプチドファミリー (PPファミリー) を形成している。PYYは腸管のL細胞で産生され、主に下部消化管に多く存在する。PPファミリーの受容体は、G蛋白共役受容体で、Y1, Y2, Y4, Y5, y6の5つのサブタイプが存在する。PYYには、PYY1-36とPYY3-36の二つの内在性分子型が存在し、中でも、PYY3-36は、Y2受容体との親和性が高い。PYYは、摂食抑制作用に加え、胃酸分泌抑制、腭外分泌抑制、消化管運動調節、胆嚢収縮抑制などの作用をもつことが知られている⁸⁾ ⁹⁾。

PYYは、摂食により分泌が誘導され、食後30分から60分の間にピークに達し、徐々に基礎値に戻る。PYY3-36を暗期直前にラット腹腔内に投与し、4時間摂餌量を測定すると、用量依存性に摂餌量が減少する。これらの結果から、PYYは末梢で産生される満腹シグナルの一つと考えられる。24時間絶食したマウスにPYY3-36を腹腔内投与すると、0.02 nmolから摂餌量の減少が認められ、この作用は、Y2受容体欠損マウスではキャンセルされる。

摂食調節に機能する消化管ホルモン；CCKおよびグレリンは、迷走神経末端に存在する受容体を介して、満腹や空腹の情報を脳に伝達している。PYY3-36は、主に血行性に脳に到達し、視床下部弓状核のNPYニューロンに存在するY2受容体を介し、

摂食抑制に機能すると考えられているが、一方で、消化管ホルモンと迷走神経との解剖学的・機能的関連を考えると、PYY3-36による満腹情報の一部は、迷走神経求心路を介して中枢に伝達される可能性も十分に考えられる。最近の研究結果から、Y2受容体はラット迷走神経求心神経節ニューロンでも産生され、神経末端に軸索輸送されることが明らかになった¹⁰⁾。先述のように、暗期直前にPYY3-36をラット腹腔内に投与すると、摂餌量の低下が起こるが、両側横隔膜下迷走神経切断ラットあるいは延髄から視床下部への神経路を遮断した中脳切断ラットでは、PYY3-36による摂食抑制作用は見られない¹⁰⁾。さらにPYY3-36は、CCKと同様に、迷走神経求心線維の発火頻度を増加させることも明らかになっている。これらの知見から、迷走神経は、PYY3-36の中枢への伝達経路のひとつとして、重要な役割を果たしていると考えられる。

3) GLP-1

GLP-1は下部小腸のL細胞で産生される消化管ホルモンで、食物の消化に反応して分泌され、食後の血糖値を規定する役割を担っている。ヒトの血中に存在する活性型GLP-1の大部分は、C末端がアミド化されたGLP-1 (7-36) である。GLP-1は、グルコース依存性インスリン分泌促進、インスリン生合成促進、グルカゴン分泌抑制、胃排泄抑制、食欲抑制などの作用が報告されている¹¹⁾ ¹²⁾。GLP-1は延髄孤束核でも産生され、中枢神経内に広く投射しており、GLP-1の摂食抑制効果は、当初、中枢投与のみで有効とされた。しかし、その後の研究から、GLP-1あるいはGLP-1受容体作動薬であるexendin-4とともにヒトおよびラットへの末梢投与による摂食抑制効果が確認されている。GLP-1の受容体は、グレリン、CCK、PYYの受容体と同様に、迷走神経求心神経節で発現しており¹³⁾、GLP-1によるエネルギー代謝関連情報は、迷走神経求心路を介して延髄に到達する可能性も考えられる。

4. 消化管ホルモンとエネルギー代謝異常

ヒトにおいて、健常者と合併症のない2型糖尿病患者の血漿グレリン濃度は体格指数 (body mass

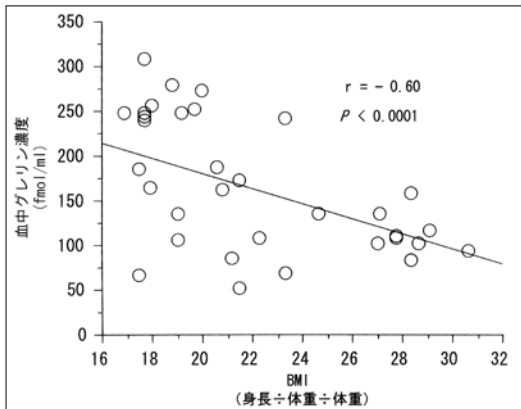


図2. 血中グレリン濃度とBMIとの相関

index: BMI) と逆相関を示す¹⁴⁾ (図2)。たとえば血漿グレリン濃度の基礎値は、肥満者で低く、神経性食思不振症の患者では高値を示す。また、肥満者や神経性食思不振症患者では、食後のグレリン濃度の低下が鈍いこと、さらには神経性過食症の患者では、満腹ホルモンPYYの食後の上昇が鈍いことも明らかにされている。エネルギー恒常性維持のためには、末梢の空腹・満腹シグナルの適切な切り替えが重要な要素のひとつかもしれない。

グレリンとグレリン受容体は膵臓でも産生され、インスリン分泌や細胞分化に関与している可能性が示されている¹⁵⁾。グレリンノックアウトマウスでは、グルコース濃度の上昇に反応するインスリン分泌が増加し、末梢でのインスリン感受性も増大している¹⁶⁾。グレリン受容体の拮抗薬をラットに投与すると、グルコース濃度は低下し、グルコース負荷によるインスリン分泌は増大する¹⁷⁾。一方で、新生仔STZ投与糖尿病ラットにグレリンを投与すると、 β 細胞の増加が誘導され、成長後の高血糖を抑制したという報告もある¹⁸⁾。グレリンとインスリン分泌およびグルコース代謝との関連は、未だ議論の多いところではあるが、グレリンがグルコース代謝に何らかの役割を果たしている可能性は高く、今後、その作用機構を解明していくことが重要課題であると考えられる。

おわりに

消化器は、本来、食物の消化・吸収に主要な役割

を果たすと考えられてきた臓器であるが、実は、生体内で最も大きな内分泌臓器でもある。1999年に発見されたグレリンは、末梢で産生される唯一の摂食亢進ホルモンであり、その発見を機に、既知の消化管ホルモンであるCCK, PYY, GLP-1などの摂食およびエネルギー代謝調節機構があらためて注目されるようになった。言い換えると、消化管は空腹あるいは満腹シグナルを発信する内分泌臓器として、きわめて重要な役割を担っていることが明らかになってきた。

本稿で取り上げた摂食関連ホルモンは、いずれもペプチドホルモンであることから、治療応用する上で経口薬にはなり難く、注射薬としての使用を余儀なくされる。しかし、最近ではそれらのアナログや構造類似体の開発が進められ、摂食障害や肥満を対象とした臨床研究も行われている。また、グレリンに関しては、慢性心不全や慢性呼吸器疾患患者の摂食量や体重を増加させ、運動機能を改善させることも明らかになり、動物実験では学習・記憶能力の増進も報告されている。今後は、食欲亢進だけでなく、心肺機能の改善や認知症をはじめとする高次機能障害の治療薬としても注目されていくこととなるだろう。

謝 辞

本研究を行うに当たり、宮崎大学医学部神経呼吸内分泌代謝学講座 中里雅光教授より多くの御助言を頂戴しましたことに深謝いたします。

文 献

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional Cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
2. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
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: 4255-61.
4. Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced

- feeding and growth hormone in rats. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1120-8.
5. Date Y, Shimbara T, Koda S, et al. Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab* 2006 ; 4 : 323-31.
 6. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973 ; 84 : 488-95.
 7. Schwartz GJ, Moran TH. CCK elicits and modulates vagal afferent activity arising from gastric and duodenal sites. *Ann N Y Acad Sci* 1994 ; 713 : 121-8.
 8. Inui A. Transgenic approach to the study of body weight regulation. *pharmacol Rev* 2000 ; 52 : 35-61.
 9. Onaga T, Zabielski R, Kato S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptide* 2002 ; 23 : 279-90.
 10. Koda S, Date Y, Murakami N, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 2369-75.
 11. Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 515-20.
 12. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol metab* 2001 ; 86 : 4382-9.
 13. Nakagawa S, Satake H, Nakabayashi H, et al. Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci* 2004 ; 110 : 36-43.
 14. Shiiya T, Nakazato M, 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 : 240-4.
 15. Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, et al. Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 101 : 2924-9.
 16. Sun Y, Asnicar M, Saha PK, et al. Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metab* 2006 ; 3 : 379-86.
 17. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, et al. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes* 2004 ; 53 : 3142-51.
 18. Irako T, Akamizu T, Hosoda H, et al. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetologia* 2006 ; 49:1264-73.
-