

氏 名	あり やす ひろ ゆき 有 安 宏 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2852 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Secretory regulation and physiological roles of ghrelin (グレリンの分泌調節と作用に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 篠 原 隆 司 教 授 横 出 正 之 教 授 福 島 雅 典

論 文 内 容 の 要 旨

グレリンの分泌調節と作用に関する研究

成長ホルモン分泌刺激物質受容体 (GHSR) の内因性リガンドとしてラット胃から単離同定されたグレリンは、28個のアミノ酸からなり、3位の Ser 残基が脂肪酸によってアシル化されている特徴的構造を有しており、脂肪酸修飾がその生物学的活性に必須であると考えられている。申請者らは、これまでに、ヒトにおいてグレリンが強力な GH 分泌作用を有することを報告した。また、グレリンは摂食亢進作用や脂肪蓄積作用を有することが報告されており、グレリンが GH 分泌促進作用以外に、エネルギー代謝にも関与する可能性が示唆される。

本研究では、ヒトにおけるグレリンの生理的及び臨床的意義を明らかにすることを目的としてグレリンの分泌調節と作用について検討した。ヒト諸臓器におけるグレリン遺伝子発現を検討したところ、グレリン遺伝子発現は胃において最も高濃度に検出された。さらに胃全摘術施行後の患者において血中グレリン濃度が健常人の約35%に低下することから ($P < 0.005$)、ヒトにおいてグレリンの主たる分泌源は胃であることが明らかになった。また、血中グレリン濃度は絶食により上昇し、摂食により低下した。神経性食思不振症 (AN) 患者 ($n=31$) の平均血中グレリン濃度は健常対照群 ($n=35$) に比べて約2倍に上昇していた ($P < 0.0001$)。逆に肥満患者では血中グレリン濃度が有意に低下しており ($P < 0.0005$)、ヒトにおいて血中グレリン濃度と BMI は逆相関することが明らかになった ($r = -0.57$ $P < 0.0001$)。以上により、血中グレリン濃度は摂食・エネルギー状態の変化により変動して、短期および長期の栄養状況を反映する可能性が示唆された。

グレリン作用の解析を行うために、チキン β アクチンプロモーターを用いてグレリン過剰発現トランスジェニック (Tg) マウスの作成を試みた。グレリン遺伝子の発現量が異なる2系統の Tg マウスの開発に成功したが、Tg マウスの組織中および血中には、グレリンの増加は認めず、デスアシルグレリンのみの増加が認められ、その血中濃度は野生型 (WT) マウスのそれぞれ約10倍と50倍であった。デスアシルグレリンはこれまで生物学的活性を持たないと考えられてきたが、Tg マウスはデスアシルグレリンの発現量に応じて small phenotype を呈した。Tg マウスの血中 GH 濃度と IGF-1 濃度を検討すると、Tg マウスでは血中 GH 濃度と IGF-1 濃度の低下が認められた。Tg マウスでは、GHRH に対する GH 分泌は正常であったが、グレリンに対する GH 分泌は有意に低下していた。グレリンに対する GH の反応性低下の原因を検討するため、下垂体の GHSR 遺伝子発現を検討したところ、GHSR 遺伝子発現は亢進していた。また、Tg マウスにおいて、視床下部の GHRH とソマトスタチンの遺伝子発現は有意な変化を認めなかった。これらの結果に加えて、Tg マウスの血中デスアシルグレリン濃度では GHSR に対して antagonist 作用は認められないことより、デスアシルグレリンが、GHSR 以外の作用部位を介し GH・IGF-1 axis を抑制して small phenotype を呈することが示唆された。

以上の結果により、グレリンはヒトにおいても主に胃から分泌され、摂食・エネルギー状態の変化により変動するホルモンであることが証明された。さらに Tg マウスを用いた解析により、デスアシルグレリンが、GHSR とは異なる受容体を介して生物活性を発揮する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、グレリンの生理的及び臨床的意義を明らかにすることを目的としてグレリンの分泌調節と作用について検討を試みたものである。

ヒトにおいて、摂食・エネルギー状態の変化と血中グレリン濃度の変動を検討したところ、血中グレリン濃度は絶食により上昇し、摂食により低下した。また、血中グレリン濃度と BMI は逆相関することが明らかになり、血中グレリン濃度は、短期および長期の栄養状況を反映する可能性が示唆された。

グレリン作用の解析を行うために、グレリン過剰発現トランスジェニック (Tg) マウスの作成を試みた。得られた Tg マウスは、グレリンではなく、デスアシルグレリンが過剰発現していた。Tg マウスはデスアシルグレリンの発現量に応じて small phenotype を呈し、血中 GH 濃度と IGF-1 濃度の低下が認められた。また、グレリンに対する GH 分泌は有意に低下していた。Tg マウスにおいて、下垂体の成長ホルモン分泌刺激物質受容体 (GHSR) 遺伝子発現は亢進しており、また視床下部の GHRH とソマトスタチンの遺伝子発現は有意な変化を認めなかった。これらの結果に加えて、マウスの血中デスアシルグレリン濃度では GHSR に対して antagonist 作用は認められないことより、デスアシルグレリンが、GHSR とは異なる受容体を介して生物活性を発揮する可能性が示唆された。

以上の研究はグレリンの分泌調節と作用の解明に貢献し、グレリン及びデスアシルグレリンの臨床的意義の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。