

摂食調節ペプチド“グレリン”の肥満症患者における遺伝子多型の解析と治療への応用

●児島将康 ◆西 芳寛

久留米大学分子生命科学研究所

＜研究の目的と進め方＞

グレリンはオーファン・レセプターGHS-R（成長ホルモン分泌促進因子レセプター）の内因性リガンドとして、申請者らが胃から精製・構造決定した新しい生理活性ペプチドで、強力な成長ホルモン分泌促進活性と摂食亢進作用をもつ。本研究ではグレリンと肥満症との関連を明らかにする目的で、生活習慣病患者でのグレリンの遺伝子多型を解析するとともに、グレリン・ノックアウト・マウスの作成・解析からグレリンの生理作用を解明し、さらにグレリンの生活習慣病の診断・治療への応用研究など予定している。最近のヒト遺伝子多型解析で、高度肥満者の6.3%でグレリン・ペプチドのプロセッシング部位の遺伝子多型が見られ、グレリン遺伝子多型と肥満との関連が示唆されていることから、本研究は生活習慣病の予防、診断、治療に大きく貢献すると考える。

＜研究開始時の研究計画＞

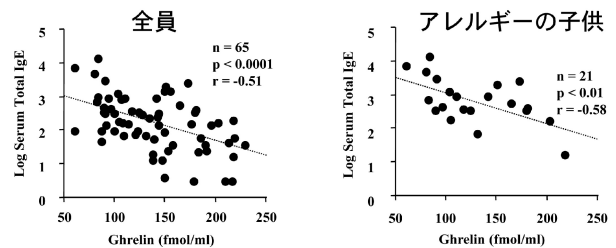
- 1) グレリン遺伝子多型の解析：インフォームドコンセントを得た肥満患者の血液サンプルからDNAを抽出し、グレリン遺伝子多型を解析する。遺伝子多型解析のための、グレリン・cDNAプローブ、ハイブリダイゼーション機器等は準備済みである。
- 2) グレリン変異ペプチドの合成と活性測定：グレリン遺伝子の解析から、グレリンのC末端プロセッシングサイトの変異と肥満症との関連が示唆されている。そこで変異したプロセッシングサイトをもつ、変異グレリン・ペプチドを化学合成し、その活性、半減期、脂肪組織増大作用などを調べる。
- 3) グレリンの摂食調節作用の解明：グレリンの摂食調節作用について、ラットやグレリン・ノックアウト・マウスで検討する。摂食障害の患者や肥満者の血中グレリン濃度を測定し、これらの疾患との関連を探る。
- 4) DNAマイクロアレイを用いた摂食刺激による海馬・視床下部の遺伝子発現の解析：グレリンの脳内投与で、どのような遺伝子が変化するかをDNAマイクロアレイを用いて解析する。

＜研究期間の成果＞

- 1) 数人のボランティアでグレリン遺伝子を調べたが、遺伝子多型は見つからなかった。
- 2) グレリン前駆体cDNAを培養細胞に発現させて、グレリン変異ペプチドの合成を試みた。作製に用いたCHO, COS7細胞では、グレリン前駆体のプロセッシングが進行せず、合成グレリンを得ることが出来なかった。特にグレリンの活性発現に必要な脂肪酸の修飾は全く起こらず、CHO, COS7系でのグレリン産生は無理と判断した。現在、他の細胞でグレリン前駆体のプロセッシングが可能なのを探索中である。
- 3) 小児肥満者においては、血中グレリン濃度とBMIは負の相関を示す。つまり、太っている人ほど血中グレリン濃度が低い。われわれは今回、血中グレリン濃度と血中IgE濃度との負の相関を見出した。つまり血中グレリ

ン濃度が低い小児（つまり肥満が多い）ほど、血中IgE濃度が高かった。小児肥満患者では喘息の割合が高いが、この病態にグレリンが関与している可能性を示す結果である。（発表論文3）

グレリンとIgEとの関係



＜国内外での成果の位置づけ＞

グレリンの研究は国内外で活発に進んでいるが、グレリンとIgE濃度との相関についての報告はまだない。本研究は現在論文が受理されたばかりなので、今後の研究展開が期待される。

＜達成できなかったこと、予想外の困難、その理由＞

現在の日本の研究環境では遺伝子解析を個人的規模で行うことは不可能だとわかった。とくに疾患と関連した遺伝子解析を行うことは全く出来なかった。インフォームドコンセントやその他の手続きが極めて煩雑であるし、患者数自体が大規模病院の臨床部門の協力を得ないと出来ない。また肥満症ではよほどのことがない限り、日本では病院を訪れないため、肥満患者を集めること自体が極めて困難であった。

＜今後の課題＞

肥満症では治療目的で病院を訪れる人がまれなので、健康診断など大規模な検診と組み合わせたサンプル入手方法が必要である。またそのなかでも遺伝子解析ともなると、一研究室では事実上不可能なので、グレリンと肥満との関連が重要であることを示す基礎的研究の推進が必要と思った。

＜研究期間の全成果公表リスト＞

- 1) 論文
 - 1, Nishi Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 146 (5) :2255-64, 2005.
 - 2, Sato T, et al. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-d-glucose administration. *Endocrinology* 146 (6) :2510-6, 2005.
 - 3, Matsuda K, et al. Ghrelin and Leptin: a link between obesity and allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006 (in press)