

食欲調節機構研究の進歩について

梶 谷 宇

Progressions of research about regulatory mechanisms of appetite

Takashi Kajitani

「食」の指導を行う栄養士にとって、「食欲」のメカニズムを理解することは極めて重要であるが、これまで養成カリキュラムの中ではあまり触れられてこなかった。これは、食欲調節機構についての研究が進歩してきたのがごく最近であり、「教科書レベル」の話にはなっていないためであると推察される。しかし、近年の管理栄養士国家試験では、食欲調節機構に関しての問題も散見されるようになり、やがては、栄養士養成カリキュラムの中にも盛り込んでいく必要があると思われる。そこで、食欲を調節するホルモンである「レプチン」と「グレリン」に主に着目し、食欲調節機構研究の進歩を振り返りながら、食欲調節機構の基本骨格について概説する。

Understanding the mechanisms of appetite is important for dietitians, who instruct foods and eating behaviors, but it has not been mentioned much in the current training curriculum. It is presumed that because research on the appetite regulation mechanism has progressed only recently, and it is not a "textbook level" topic. However, in recent national registered dietitian examinations, questions related to the appetite regulation mechanism have become apparent, and it will be necessary to incorporate them into the dietitian training curriculum. Therefore, we mainly focus on "leptin" and "ghrelin", which are hormones regulating appetite, and outline the basis of the appetite regulation mechanism while looking back on the progress of research on the appetite regulation mechanisms.

Key words : appetite, leptin, ghrelin, estradiol

はじめに

「食欲」はヒトの三大欲求の一つと言われ、また、生命を維持するための「食物」にアクセスするために必須の欲求である。これは、ヒトに限らず、従属栄養の形をとる「動物」全てに共通する欲求であるため、その調節メカニズムは当然のことながらそれらの生物において高度に保存されていることが予想される。そのメカニズムの全貌については、二十世紀半ばを過ぎても十分に解明されていなかったが、近年の細胞生物学、分子生物学の発展に伴い、特にヒトを含む哺乳類における食欲調節機構を司る鍵因子が多数発見されてきた。特に、末梢組織における満腹状態および飢餓状態を中枢に伝達する機構は、末梢神経と中枢神経の連絡のみで成り立っていると長年に亘り考えられてきたが、液性因子（ホルモン、サイトカインなど）による調節機構が、二十世紀の末期から二十一世紀初頭にかけて次々と明らかにされた。鳥類以下の動物の食欲調節機構についても次第に明らかとなってきたが、本稿ではヒトを中

心とした哺乳類における食欲調節機構について述べる。

中枢性の食欲調節機構の概要¹⁾

エネルギーの摂取と消費のバランスは求心性のシグナルと遠心性のエフェクターからなる複雑な生理学的機構により保たれている。すなわち、これが摂食行動の肝となる機構であり、二十世紀後半頃までは主に中枢性の機構について研究が進められてきた。

空腹は、摂食行動を開始させる。食事を摂取すると、満腹ホルモンが食物の消化を促進すると同時に、脳の中枢回路に満腹信号を送る、と考えられてきた。視床下部に存在するさまざまな「核」と脳幹は調節のための重要な領域である。特に、弓状核は中心的な役割を果たす領域であり、ニューロペプチドY (NPY) ニューロンとアグーチ関連ペプチド (AgRP) ニューロンが摂食調節、特に食欲亢進の鍵を握るニューロンであることが解明されてきた。同じく弓状核に存在するプロオピオメラノコルチン (POMC) ニューロンは逆に食欲抑制の鍵を握るニューロンであることが明らかにされてきた。しかし、これらのニューロンが末梢からのどのシグナルで調節されているのか、については、二十世紀の終わりを迎えてもまだ明らかになっていなかった。

レプチンの発見とレプチンによる食欲抑制機構の解明

レプチン (leptin) の発見は、1995年にロックフェラー大学のFriedmanらによって初めて報告された²⁾。突然変異で肥満、過食、高血糖、インスリン抵抗性などを呈するようになったマウスの系統であるob/obマウスを解析したところ、欠損している遺伝子がレプチンであり、また、のちに、同じ形態を示す系統のdb/dbマウスではレプチンの受容体遺伝子が欠損していることが明らかとなった。すなわち、レプチンによって、肥満や摂食、血糖調節機構が制御されていることがわかり、さらに、レプチンは主に脂肪細胞から分泌されていることが判明した。レプチンは146アミノ酸からなるたんぱく質であり、IL-6やG-CSFなどの炎症性サイトカインと類似の構造を持つ。また、レプチン受容体はgp130ファミリーと呼ばれるサイトカイン受容体ファミリーに属しており、細胞内シグナル伝達系として主にJAK-STAT系を用いる。

レプチンは、弓状核においてPOMCニューロン活性を亢進し、NPYニューロンおよびAgRPニューロンを阻害することにより、総合的に、食欲抑制に働くことが明らかとなっている。

レプチンは、視床下部においては弓状核の他に外側野と腹内側核、背内側核、腹内側前乳頭核、などにも作用することがわかっている。これらの領域の活性化は、甲状腺、性腺、副腎、成長ホルモン軸、および全脳の認知、感情、記憶、および構造の変化を含む、さまざまな変化をもたらすことがわかっている。これらの変化の連関については現在も詳細に研究が行われているところである。

末梢組織由来の食欲抑制因子として、レプチン以外にインスリン、コレシストキニン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド-1など、消化管や内分泌腺由来の因子が挙げられてきたが、末梢組織由来の食欲亢進因子については、二十一世紀目前になっても未だに不明のままであった。

グレリンの発見とグレリンによる食欲促進機構の解明

グレリン (ghrelin) は1999年に、日本の国立循環器病センターの児島・寒川らによって初めて報告された³⁾。もともと、成長ホルモン分泌促進因子受容体 (GHS-R) に結合するアゴニストとして、ラットの胃抽出物から発見された生理活性ペプチドである。このペプチドの特徴は、ペプチドを構成する28のアミノ酸のうち、3番目のセリン残基の水酸基が脂肪酸で修飾されていることである (それ故、正確な一次構造決定が難航した。発見者のWebサイト⁴⁾に詳細が述べられている)。この修飾の有無によって、GHS-Rに対するアゴニスト活性が大きく変化し、活性を持つ

ためには、グレリン-O-アシルトランスフェラーゼによる修飾が必須となる。また、脂肪酸の炭素鎖の長さによっても活性が変化し、炭素数8の直鎖飽和脂肪酸であるオクタン酸（カプリル酸）による修飾が行われた場合がもっとも活性が高いことも明らかとなっている。

グレリンの発見後、二十一世紀に入ってまもなく、末梢からのグレリンが視床下部の弓状核に働きかけて食欲を亢進することが解明された⁵⁾。グレリンは弓状核のNPY/AgRPニューロンを活性化する。具体的には、7回膜貫通型でGたんぱく質共役型受容体であるGSH-Rの下流のシグナル因子のc-Fosを活性化することで、同ニューロンでのNPY/AgRP mRNAの発現量を増加させ、NPYおよびAgRPの合成・分泌を亢進させることによって食欲を増進させるのである。一方で、グレリンはPOMCニューロンの活性を抑制し、食欲抑制作用を抑制することによっても食欲増進作用を発揮する。

がんに伴う症状であるがん悪液質は、食欲不振とエネルギー消費量の増加によって骨格筋量が減少する病態であり、がん患者の生存率を低下させるとともにQOLも低下させることから大きな問題となっている。近年、がん患者の食欲不振の原因として、NPY/AgRPとPOMCとの不均衡が考えられており、グレリンもその機構の一端を担っているのではないかと考えられてきた。ごく最近、GSH-Rの合成アゴニストであるアナモレリンががん悪液質の治療薬として承認された。これまでがん悪液質の治療薬は存在しなかったが、アナモレリンの承認によってがん患者の生存率の向上やQOLの改善が見込まれる。また、胃がんなどで胃を全摘出した患者の食欲低下も、食物を摂取できるスペースが無くなったこと以外に、グレリンを分泌する器官の消失によることも大きな原因と考えられているため、アナモレリンなど、グレリン受容体の作動薬は様々な病態の改善に適用可能ではないかと考えられ、引き続き研究が進められている。最近ではGSH-Rの立体構造も明らかとなり⁶⁾、グレリン受容体作動薬や阻害薬の研究は一気に加速するものと思われる。

グレリン機能と女性機能との関連について

最後に蛇足となるが、筆者の専門である生殖内分泌学と絡めて、雌性生殖器でもある卵巣で産生される性ステロイドホルモン（エストラジオール、プロゲステロン）による、脳におけるグレリン作用の調節機構について述べる。一部は最近出版された総説⁷⁾にも記載した内容であるが、紙面の関係上割愛した内容についても論じる。

グレリン作用（摂食亢進および成長ホルモン分泌亢進）に性差が存在することはこれまで知られていなかったが、内分泌系による摂食抑制機構、たとえば、コレシストキニン、レプチン、インスリン、といった内分泌因子を介した摂食抑制機構については、性ステロイドホルモンであるエストラジオール（E2）を介した調節機構が存在することが報告されてきた。

その後2007年に報告された、マウスやラットを用いて、グレリンの食欲亢進作用に対するE2の影響を調べた成果⁸⁾によると、

- 無処置雄と卵巣摘除（OVX）した雌（どちらも血中E2量低）は、無処置雌（E2量正常）に比して、グレリンによる摂食亢進作用が増強した（脳室内投与でも末梢投与でも）。
- 一方、E2量の少ない無処置雄やOVX雌では、E2投与によりグレリンによる摂食亢進作用が抑制された。
- OVXにより、血中グレリン量が上昇しており、一方、グレリンの受容体であるGSHRのノックアウト雌をOVXしても、摂食亢進はみられなかった。
- また、OVXにより、グレリンの摂食亢進機能を仲介する神経ペプチドであるNPYとAgRPのmRNA発現が上昇した。

と、報告されており、E2は末梢からのグレリン分泌を抑制し、摂食調節を行っていると考えられる。また、E2は視床下部におけるNPYやAgRPの発現調節に関与していることから、末梢におけるグレリン分泌量を制御するだけで

なく、視床下部における、NPYやAgRPを介した摂食亢進機能調節にも関与していると推察される。さらに、E2がグレリン投与による視床下部でのc-fos活性化を減弱するとの報告もあり、E2はグレリンの細胞内シグナル伝達経路を様々な形で調節しながら摂食亢進活性を制御しているものと考えられる。

他方、グレリンによる成長ホルモン分泌亢進作用に対しては、

- 閉経後女性に対するE2投与により、グレリンによる成長ホルモン分泌亢進作用が増強されたとの報告⁹⁾
- 閉経後女性に対するプロゲステロン (P4) 投与によって、P4の用量依存的に、グレリンによる成長ホルモン分泌亢進が抑制されたとの報告¹⁰⁾

がなされており、E2およびP4は視床下部-下垂体系においてグレリンの成長ホルモン分泌亢進作用を調節していると考えられる。これらの調節機構の全貌が明らかになれば、加齢や閉経・卵巣機能低下に伴う成長ホルモン分泌低下に対する新たな治療法開発へ繋がることが期待される。また特に、グレリンを介さない機構も含めてP4の成長ホルモン分泌調節作用については不明な点も多いため、今後の作用機序解明が待たれる。

おわりに

桜の聖母短期大学における栄養士養成課程である生活科学科の食物栄養専攻において「教科書」として用いられている各種テキストには食欲調節機構についての記載はそれほど多くなく、「レプチン」「グレリン」という単語もごくまれにしか現れてこない。これは、栄養士養成の総仕上げである、一般社団法人全国栄養士養成施設協会が毎年実施する「栄養士実力認定試験」においても同様で、最新の2021年度試験を含めて過去5年間に「レプチン」「グレリン」の単語が用いられた問題は出題されていない。一方、管理栄養士国家試験においては、近年になり両者の機能について問う問題が散見されるようになった。これまで述べてきたように、レプチンやグレリンの機能を軸にした食欲調節機構研究の進展は近年目覚ましく、「食」に関する指導を担う栄養士にとっても業務上必須の内容になっていくことが予想されるため、今後は、栄養士養成カリキュラムの中にも取り入れていく必要があると考える。本稿が「食欲調節機構」に関する教育内容導入のきっかけになれば望外の喜びである。

文 献

- 1) M Druce.; S R Bloom. The regulation of appetite. *Arch Dis Child*. 2006, 91, p. 183-187.
- 2) M Maffei.; H Fei.; G H Lee.; C Dani.; P Leroy.; Y Zhang.; R Proenca.; R Negrel.; G Ailhaud.; J M Friedman. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995, 92(15), p. 6957-6960.
- 3) Masayasu Kojima.; Hiroshi Hosoda.; Yukari Date.; Masamitsu Nakazato.; Hisayuki Matsuo.; Kenji Kangawa. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999, 402, p. 656-660.
- 4) <https://www.kurume-u.ac.jp/site/lifescience/professor-discovery.html>
- 5) Masamitsu Nakazato.; Noboru Murakami.; Yukari Date.; Masayasu Kojima.; Hisayuki Matsuo.; Kenji Kangawa.; Shigeru Matsukura. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001, 409, p. 194-198
- 6) Yuki Shiimura.; Shoichiro Horita.; Akie Hamamoto.; Hidetsugu Asada.; Kunio Hirata.; Misuzu Tanaka.; Kenji Mori.; Tomoko Uemura.; Takuya Kobayashi.; So Iwata.; Masayasu Kojima. Structure of an antagonist-bound ghrelin receptor reveals possible ghrelin recognition mode. *Nat Commun*. 2020,11(1), p. 4160.
- 7) 佐藤貴弘, 椎村祐樹, 梶谷宇, 岩田想, 児島将康. 食欲制御のコンダクター：グレリン. *生体の科学*. 2021, 72(5), p. 485-488.

- 8) Deborah J. Clegg.; Lynda M. Brown.; Jeffrey M. Zigman.; Christopher J. Kemp.; April D. Strader.; Stephen C. Benoit.; Stephen C. Woods.; Michela Mangiaracina.; and Nori Geary. Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats. *Diabetes*. 2007, 56(4), p. 1051- 1058.
- 9) Petra Kok.; Remberto C. Paulo.; Mihaela Cosma.; Kristi L. Mielke.; John M. Miles.; Cyril Y. Bowers.; Johannes D. Veldhuis. Estrogen supplementation selectively enhances hypothalamo-pituitary sensitivity to ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93(10) p. 4020-4026.
- 10) Ferdinand Roelfsema.; Rebecca J. Yang.; Cyril Y. Bowers.; Johannes D. Veldhuis. Modulating Effects of Progesterone on Spontaneous Nocturnal and Ghrelin-Induced GH Secretion in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019, 104(6) p. 2385-2394.