

## グレリン (Ghrelin): 発見からトランスレーショナルリサーチへ Ghrelin: from Discovery to Translational Research

寒川 賢治

国立循環器病センター研究所

Kenji KANGAWA

National Cardiovascular Center Research Institute

生体のホメオスタシス（恒常性）の維持には、複雑かつ巧妙な情報伝達系およびそれによる機能調節が必要であり、それらの制御系の破綻が種々の疾患の発症等に繋がる。我々のグループでは、複雑な情報伝達を解明するためのアプローチの一つとして、未知の生理活性ペプチドを探索・発見し、新しい生体調節機序を明らかにすることを目指して研究を進めている。新規ペプチドの探索は容易ではないが、その発見は大きなbreakthroughに繋がる。実際我々はこれまでに、ナトリウム利尿ペプチド・ファミリー（ANP:1984年, BNP:1988年, CNP:1990年）やアドレノメデュリン（1993年）など多くの新規ペプチドの発見に成功し、新たな循環調節系の存在とその生理的意義を明らかにしてきた。ANPとBNPについては既に心不全の診断薬・治療薬として臨床応用されている。さらに、アドレノメデュリンについても循環器系において多彩な生理作用を有することが明らかになり、心筋梗塞、心不全、肺高血圧症、再生医療など循環器疾患の治療応用が期待されている。

一方、近年ヒト・ゲノム解析が完了し、ポストゲノム研究としてのオーファンGPCR（Gタンパク質共役型受容体）の内因性リガンドの解明は、生命現象の新しい機序解明への出発点になるであろうし、応用研究においては先端的創薬の重要なターゲットである。このような背景のもとで、我々は近年、オーファンGPCRであるGHS-R（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、“グレリン（Ghrelin）”と名付けた新規ペプチドの発見、構造決定に成功した（1999年）。グレリンは28残基のアミノ酸からなるペプチドであり、脂肪酸で修飾されたこれまでにないユニークな構造を有し、強力な成長ホルモン（GH）分泌促進作用を有する。グレリンの主要な産生部位は胃の内分泌細胞であるが、脳内（視床下部の弓状核の神経細胞など）にも存在し、中枢性のGH分泌調節や摂食調節に関わる。グレリンは末梢投与によってもGH分泌や食欲を促進し、また肥満や拒食症などの病態やエネルギー代謝調節にも密接に関与する。さらに、血管拡張や心血管系の保護作用などの循環器系における機能、抗老化ホルモンとしての意義も明らかになりつつある。最近では、種々の疾患に対する治療応用に向けてのトランスレーショナルリサーチも進展しており、心不全、COPD（慢性閉塞性肺疾患）および神経性食欲不振症（拒食症）については製薬企業による治験も開始されている。

本講演ではグレリンについて、その発見および多彩な生理機能とその臨床応用に向けての現状などについて紹介する。