

ホルモンの発見と精製の歴史

グレリン

グレリン発見ー3つの想定外ー

執筆者

細田 洋司

東京慈恵会医科大学 医学部 疼痛制御研究講座

児島 将康

久留米大学 名誉教授

寒川 賢治

国立循環器病研究センター 名誉研究所長

グレリン(ghrelin)は、G蛋白共役型のオーファン受容体であったGHS(growth hormone secretagogue、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、1999年に我々がヒト及びラットの胃組織から同定した(Nature, 1999)。我々のグループはリガンド探索が研究の柱であったが、グレリン発見には当初予想できなかったことが3つあった。

1. 胃から発見された

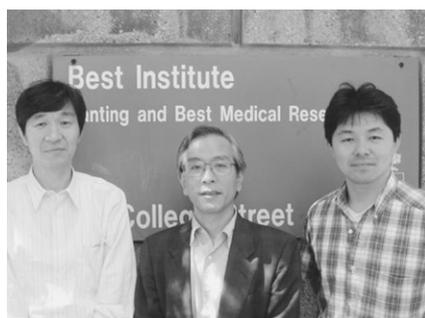
GH放出ホルモン、ソマトスタチンに続く第3のGH調節ホルモンとしてグレリンの存在が想定されていたため、我々も脳組織からの内在性リガンド探索を開始した。約1年間脳からの探索を徹底的に行ったが、発見できなかった。探索組織を拡大したところ、約2週間で胃組織からグレリンを発見することができた。

2. 脂肪酸修飾されたグレリン

ヒト及びラットのグレリンは28残基のアミノ酸からなり、第3位のセリン残基の側鎖に短鎖脂肪酸のn-オクタン酸(C8:0)がエステル結合している。脂肪酸修飾を受けたホルモンは今のところグレリンが唯一である。そのため、我々も経験のないこの脂肪酸修飾基の構造決定には難渋した。幾つかの質量分析計を用いてこの修飾基の分子量が126であることは分かったが、数か月要してもその構造決定には至らなかった。グレリンの脂肪酸修飾は分解されやすく、実験器具に吸着しやすいことがその原因と思われた。最終的には思考によってグレリンの構造が解けた。ゲノム情報ではグレリンを同定することはできず、生体試料を用いて精製しなければならなかった。

3. 摂食亢進作用

グレリンは、末梢投与で摂食亢進作用を示す唯一の内在性ホルモンである。NPY等の摂食亢進ホルモンは、中枢投与で摂食亢進効果を示すが、末梢投与ではその作用を示さない。GHSのうちアナモレリンが、グレリン様作用薬「エドルミズ」という製品名で、がん悪液質の治療薬として日本国内で上市された。



トロント大学・ベスト研究所の前で

(グレリン発表の翌年2000年6月にカナダ・トロントで開催された82nd ENDOに参加した際の1枚。左から児島将康、寒川賢治、細田洋司)