

2. 健康栄養学科「COC公開特別講演会」

『お腹はどうして空くのか?—食欲増進ホルモン「グレリン」の役割—』

講師 久留米大学分子生命科学研究所 教授 児島 将康 氏

平成27年10月9日(金) 16:50~18:20
於: 松本大学 524教室

司会/今日は、久留米大学分子生命科学研究所の児島将康先生にいらしていただきました。タイトルは『お腹はどうして空くのか?—食欲増進ホルモン「グレリン」の役割—』ということでお話を伺えたらと思っております。恒例により簡単ではございますが、先生のご略歴をご紹介させていただきます。児島先生は淡路島生まれで、1988年に宮崎医科大学(現 宮崎大学医学部)大学院博士課程を修了された医学博士です。その後、日本学術振興会の特別研究員を経られまして、1993年に大阪にあります国立循環器病センター研究所生化学部室員になられて、1995年から室長をされておりました。2001年から久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門教授をなされております。主な研究テーマは『未知の生理活性ペプチドの探索』で、今日の中でも“グレリン”という話だと思いますが、それと機能解明ということ。グレリンを中心にした摂食・代謝調節の研究ということになります。

先生の話は非常に面白く、フランクな先生ですので、リラックスして聞いていただき、分からないことは遠慮なく質問していただいたら良いと思います。先生、よろしくお願い致します。

児島/こんにちは。久留米大学の児島といいます。今、山田先生に紹介いただいたのですが、私の話はそんなに堅苦しい話ではないので、リラックスして聞いてください。女学生が多く、いつもと違って緊張しているので、どういう話になるか分からないのですが、よろしくお願い致します。

今日の話は、私たちが研究しているグレリンという食欲を上げるホルモンの話をしていきます。前半は、それをどうやって発見したか、見つかったかという話、後半は、これが体の中でどういう働きをしているのかという話をしていきたいと思っております。最初は今、山田先生から簡単な自己紹介がありましたが、私の方から少し自分の自己紹介をさせても

らって、それから生理活性ペプチドは、ペプチドホルモン=生理活性ペプチドと思っていただければ良いと思うんですけど、生理活性ペプチドの探索(見つける)方法であるグレリンの発見のことと、それからその機能という流れで話していきます。

私は、淡路島生まれで高校時代までは山ではなく海の近くにいたので、信州などにあまり来なかったんですけど、大学は九州の宮崎の方で、宮崎医科大学(現在の宮崎大学の医学部)の学生時代にワンダーフォーゲル部で山登りをしていたので、その関係で結構松本に来ていたんです。毎年夏休みになると夏合宿があり松本に来て、北アルプスの山々を登っていました。北アルプスは殆どのところに行きました。大学2年生の時に北アルプスの白馬岳の北の方に旭岳というのがあるんですけど、そこから延々と2週間かけて上高地まで下りたというのが、一番の思い出で印象に残っています。

これがその時の写真ですが、私がどれか分かりますか? これ、なんですよ。年月の力というのは恐ろしいですよ。この時に、山の上から下まで来て、これが最終ピークのロープウェイがある西穂高岳です。ここから上高地へ下りたのですが、2週間経っていたので、皆かなりボロボロになって下りていったという経験です。2週間の夏合宿で非常に印象深かったというのもあるし、山から下りたらいきなり松本駅が、新しい駅になっていたというのもビックリしたんです。その駅がまた改修されて、現在の駅は僕が知っている駅としては3つ目です。最初は木造のすごく古い駅舎だったんですけど、山から下りてきたら突然近代化されていて、びっくりしたのがこの時だったんです。夏以外には大体南アルプス、これは南アルプスの北岳で日本第2位の高峰のところ。私はこっちですね、雪山ですとかね。山登りは、体力と根性がつくんですね。だから研究者を心がける人、研究者になりたいという人は、山登りをやるのがお勧めです。体力も根性も鍛えられます。

卒業後、どうしようかと思っていた時に、皆さんも卒業後どうしようかと考えるとありますが、大概の

人は医学部を卒業したら医者になるんですが、僕は医者になるのも面白くないなと思っていて、大学生の時に沼先生という京都大学の先生で、こういうすごいホルモンの前駆体のクローニングの論文があり、ネイチャーという有名な科学雑誌の表紙に載るような研究をやっている、日本にもすごいことをやっている研究者がいるんだなと感激したことの一つです。その後、ロジェ・ギルマンという『脳のペプチドホルモン産生に関する発見』の研究でノーベル生理学・医学賞をもらった学者が宮崎まで来て、その講演を聞いて、生きた動くノーベル賞学者を初めて見たので非常に感激しました。これが、その時の講義の模様です。ちょうどこのような講義室でやったんです。そういうことで、卒業したら基礎研究をやりたいと思って基礎の研究室に入って、新しいホルモンを見つけたいと思ったのがその動機です。

私の師匠に当たるのが、松尾・寒川両先生で、偉い先生で、この2人に師事して研究生活を始めました。研究生活は学生生活の延長みたいで、僕には非常に良かったです。こんなふうにしたり、結構エンジョイした大学院生活を送りました。それで学位を取って、その後暫くしてから大阪の国立循環器病センターの研究所に行き、ここで今日お話しするグレリンというホルモンを発見することができて、現在は久留米大学の分子生命科学研究所にいるわけです。

久留米はどこにあるか知っていますか？ 福岡は、たいがいの人が九州のどこにあるかを知っていると思いますが、福岡から電車で30分くらいのところで、福岡が一番近いところです。久留米で有名なのは、豚骨ラーメン発祥の地です。特に、豚骨ラーメンの元祖といわれている南京千両の本家が開発したというのが、久留米の豚骨ラーメンの大元です。それ以外にも久留米は、人口当たりの焼鳥屋の数が日本一というのが自慢らしくて、毎年9月に焼鳥フェスティバルをやっており、B級グルメの聖地といわれています。

こういう話をしている時間が経てば、僕も楽なんですけれども、そういう訳にいかないのが観光案内はここまでにして、これから研究の話をしていきます。

生理活性ペプチドは、ペプチドホルモンと言い換えても良いと思いますが、そういうのをどうやって見つけていったら良いのかという話をします。生理活

性ペプチドを精製するのは、組織からいろいろなものを精製してくるのですが、その要点としてあげたのがこの3つです。

1つは、生理活性ペプチドあるいはペプチドホルモンというのは、分解されやすいんです。特に新鮮な組織の中に、こういうホルモンは蓄えられていますが、細胞を壊してそこから取ってこようとすると、細胞が壊れると細胞の中にタンパク質を分解する酵素というのがいっぱいあります。タンパク質分解酵素のプロテアーゼがいっぱいあって、組織を潰したら細胞の中からタンパク質分解酵素が出てきて、ペプチドホルモンなんかをすぐ分解してしまうんです。そういうので、活性がすぐなくなってしまうのが、そもそも一番の問題です。タンパク質のペプチドホルモンの分解を防止するには、どうしたらいいかというのがあって、これは一番重要な点ですが、新鮮な組織を使ってボイルする、沸騰した水の中で組織をグツグツ煮るのです。それが一番良いということが分かって、こういう方法でタンパク質のペプチドホルモンの分解を抑制します。

2番目は、アッセイ系です。どんな研究でもそうですが、どうやって活性とか機能を見ていくかというと、アッセイが一番重要です。高感度で再現性の良いアッセイです。

3番目が、抽出組織。組織をどこから取ってくるか、発見してくるかというのも非常に重要で、目的とするペプチドホルモンの含量が多い組織を選ぶということが重要なことです。グレリンの場合も、この3番目というのが非常に大きな意味を持っていました。

この3つを順番に見ていくと、細胞の中にはタンパク質を分解する酵素がたくさんあって、組織を潰すとタンパク質分解酵素が外に出てきて、ペプチドホルモンとかを分解してしまいます。それをどうくい止めるかをいろんな方が研究しているんですが、一番簡単な方法だったのが、この組織を取ってきてハサミで小さく切って、それを沸騰したお湯の中で、5分か10分くらいボイルするという方法で、タンパク質分解酵素をブロックすることができる。というのは酵素は熱に弱いんです。それに対してペプチドホルモンは結構熱に強い。その差を利用して、このように組織をボイルすることによって、分解を防ぐことができるということです。僕らは、脳とか胃とかいろんな組織を切って、ハサミで小さくして5分10分沸騰させるんですが、これはまさに、匂いが豚骨ラーメンのスープの匂いなんです。部屋中に匂いが

立ちこめて、思わずラーメンを食べたくなるんです。まさに煮てやるという感じです。

2番目、アッセイ系ですが、タンパクの分解を防止して、感度の良いアッセイでないと難しいです。どういふふうにするかという、受容体を使います。というのは、ゲノムのシーケンスをいろいろ解析してみると、多くのタンパク質がGタンパク共役型受容体（これはまだ勉強していないかもしれませんが）、ホルモンの受容体です。受け取る側（キャッチする側）の受容体で、遺伝子のシーケンスを見てみると、いっぱいあるのが見つかりました。ところが受容体は分かったんですけど、何がそこにくっつくのが分からないということになったんです。受容体は分かっているが、くっつくものが分からないということで、これが「みなしご、オーファン受容体」といわれるようになりました。だから受容体は分かっているけれど、それにくっつくホルモンが何なのか分からないという状態が結構多いんです。

そういうことで、受容体にくっつくホルモンをどう探していくかという、受容体を細胞に発現させたものをつくって、そこに組織から抽出したペプチドのサンプルをいろいろかけるんです。そうしてこの受容体にピタッとくっつくものがあつたならば、細胞の中でセカンドメッセージ、細胞の中に情報を伝えるものが変化して、それを追うことによって、新しい生理活性ペプチドなりホルモンを捕まえることができます。それから生理作用を解明していこうという方法です。だから受容体がまずあって、それにくっつくものを見つけてこようと、それが見つかってからそれがどういう役割をしているのかを探そうという方法です。これがアッセイ方法ですね。

抽出方法、今回のグレリンの場合は非常にこれがキーのポイントになったので、この後のグレリンの精製の話、発見の話のところ、3番目の抽出組織の話はしていきます。

ここからグレリンの話です。最初にどうやって発見されたか、どうやってこういうホルモンが見つかったかという話ですが、まずグレリンというホルモンはどんなホルモンなのかを皆さんに大まかなところを説明しておきます。

グレリンの特徴は、胃から分泌されるペプチドホルモンで、皆さんの胃から出るホルモンだということです。少し変わっていて、タンパク質のアミノ酸が28個つながったペプチドなんですけど、この3番目のところにオクタン酸という脂肪酸がついています。

オクタン酸というのは、炭素8個のオクト、タコのオクトパス、8本の足でオクトというのですが、オクタン酸は炭素8個の脂肪酸です。これは一般的には中鎖脂肪酸で、中くらいの長さの鎖の脂肪酸と分類されていて、最近では健康食品などで健康に良いと話題になったココナッツミルクに多量に含まれている脂肪です。体に入ったら吸収と分解に良く、非常に健康に良いといわれている脂肪酸です。しかもこれがくっつかないと活性を示さないというちょっと珍しい構造をしているんです。それから作用ですが、体の中でどんな作用を持っているかというと、1つは成長ホルモンの分泌を刺激するという作用と食欲の刺激・摂食亢進作用（食欲）を上げるという特徴を持ったホルモンだということです。

それで、どうやって見つけていったかという、最初に受容体が見つかっていました。この受容体が成長ホルモンの分泌を刺激することが分かっている、成長ホルモン分泌促進因子の受容体という名前がついていたんです。こういう受容体があると分かっているけれど、何がここにくっつくのが分からない。ホルモンが分からないというのが、この受容体だったんです。この受容体はどこにあるのか、発現組織はどこにあるのかという、脳の中心部分にある視床下部、海馬という記憶などに関連する部分、それから成長ホルモンを出す下垂体や、脳神経系に多く発現しているという情報は分かっていました。受容体はある、だけどくっつくホルモンが分からない。この受容体は、脳の神経系に多く発現しているということがこの段階では分かっていたんです。

僕たちもこの受容体の論文を読んで、研究を始めたわけですが、研究をスタートした日時までちゃんと分かっている、当時こういうDNAを合成して自分達でつくって実験しようとしていたのが1998年4月7日の午後10時41分29秒です。こういうプライマーを合成してPCR（1年生は知っているかな、知らないですね。遺伝子を増幅する方法です）、自分たちが合成したDNAを使って、ノーベル賞を取ったPCR反応というのをやって、遺伝子を増幅して受容体の遺伝子をまず取ってきました。この受容体の遺伝子を上手く細胞の中に入れて、細胞の表面にこういう受容体が出ているようなこういう細胞をつくるんです。それで、もしホルモンがくっつくとこの細胞の中で受容体が反応を起こして、カルシウムの濃度が細胞の中で上がるという、こういうアッセイ系です。受容体がこういうようであつて、そこに

ホルモンがくっつく、ホルモンがくっついたら細胞の中にカルシウムが増えるという、こういうアッセイ系を使ってホルモンを追っていったんです。

グレリンを発見するのは非常に難しかったんですけど、2つポイントがあって、1番目は脳からじゃなく、胃から発見したのが非常に大きかったです。受容体が脳神経系にほとんど発現しているから、上手くそれにくっつくものも、脳の神経系にあるに違いないと思っていたんですが、そうではなく胃にあったというのが驚きでした。2番目は活性に必要な修飾基の構造解明、これは脂肪酸のオクタン酸がつかないと活性を示さないというちょっと珍しい構造だったんです。この構造を決めるのに非常に苦労したというのが、グレリン発見のポイントだったと思います。

もう少し詳しく言うと、1番目のポイントは脳からじゃなくて胃から見つけたこと。グレリン受容体は脳神経系に発現していて、だから受容体に結合するホルモンも脳にあるだろうと皆考えていたんです。しかし、脳からは何も見つかりませんでした。一生懸命、脳から探したんだけど見つからなかった。脳に受容体があるから脳にあるに違いないということで、脳をやっていたんですが見つからなかった。じゃあ、どうしたら良いか。当時これをやっている時に情報があつたのは、グレリンの受容体というのは脳神経系に発現が多いということと、もう1つこのグレリンに良く似た受容体があって、当時の名前がGPR38というこういう記号がついていたんですが、これが良く似ていて胃に多かったんです。グレリン受容体は脳に多く、GPR38は胃に多い。けれども良く似ている。受容体が良く似ているから、これにくっつく未知のホルモンもグレリン受容体のホルモンとGPR38のホルモンのどちらにも作用はあるだろう。GPR38のホルモンだけど似ているから、グレリン受容体にも効くだろうという考えです。GPR38のホルモンもこれにくっついて作用するけれど、この構造が似ているのでこのホルモンはグレリン受容体にも効くんじゃないかと思って、胃を良く調べてみようと考えました。すると、グレリン受容体は脳にしかないの、未知のホルモンを探すのに脳を一生懸命やったんだけど脳には見つからなく、GPR38は胃にあるので、こちら未知のホルモンだったのですが、こちらは胃ですので、胃をちょっと調べてみようということで、胃を調べていったら結果として見つかったんです。

予想外に、胃には非常に大量にこのグレリンとい

うホルモンが存在していました。これは胃の切片の写真で、胃の食べ物が入ってくる方です。こっちから胃に食べ物が入ってきて、胃の粘膜があって、粘膜の下の方にぼつぼつと黒く染まっているのがグレリンというホルモンをつくっている細胞です。僕ら以外のどのグループも胃を調べていなかった。僕らだけが胃をやったというのが成功した1つだったんです。ところが最初に僕たちがやり始めた時に、胃を取ってきて分解を防止するために、胃をグツグツ煮て、そこからペプチドを取ってきて、この細胞にかけていくんですが、ペプチドをまずゲル濾過という大きさによって分けたクロマトグラフィーのサンプルにかけると、全部に活性が出ちゃうんです。全てにこんなふうにはぼーと活性が出てしまいます。当時、胃の組織8gに相当する部分のサンプルを使ってやったら、ドーンと活性が出て、何が何だか分からなかったんです。何でこんなふうになるんだろうと思った時に、胃だから細胞に悪い影響を与えるものがあるんじゃないかと思って、そのまま1ヵ月以上ほったらかしにしていました。

だけど思い直して、活性が強すぎて頭打ちになっているんじゃないかと、あまりにこの胃の中にペプチドが多くて、そのために活性が強すぎて、いっぱい、いっぱいの活性になっているんじゃないかと思って、サンプルに8g使ったのを、もっとぐっと下げていったんです。大体16mg、ラットの胃は1匹で大体1gあるんですが、それが16mgという非常に微量な量をアッセイしてみると、こういうふうに分子量が3,000~4,000のところ活性がまとまったんです。あまりに多過ぎて、いっぱいかけ過ぎて、活性が全部マックスになっていたんですね。それを少なくしていくと、活性が強い部分だけがこういうふうに出てきました。

そういうふうにして、何とか胃にあることが分かり、そしてものすごく多かったものですから、結局1gから精製することができたんです。最終的に、これはクロマトグラフィーで、このピューとなったところが1つのホルモンを精製したものです。ここにこういうふうには精製できたわけです。ということで、脳ではなく胃をやったことが、僕らが一番成功したポイントでした。

2番目のポイントで、難しかったのは活性に必要な修飾基の構造解明です。オクタン酸という脂肪酸がつかないと活性を示さないという構造でした。これがグレリン研究の最大の難関です。活性に必要な修飾基がどうやってオクタン酸であると分かっ

たのかということです。これは、精製してきたペプチドホルモンをアミノ酸のシーケンサーにかけて、1個1個のアミノ酸がどういう順番で並んでいるかを見ていくんです。

ここから始まって、グリシン、セリン、セリンというように、28番目までアミノ酸が順番に出てきますが、それをプロットしたのがこの図です。1番のアミノ酸はグリシンです。2番がセリン、3番が(?) マークで何か分かりませんでした。4番目からまたフェニルアラニン、ロイシンと出てきて、28のアミノ酸からなるというのは分かったんだけど、3番目がセリンのはずなのに出来なかったんです。遺伝子の方から3番目のアミノ酸は何かと確認してみると、確かに3番目はセリンでした。グリシン、セリン、セリン、フェニルアラニン、ロイシンというのが出てきて、最後まで追えるけれど、最初のうちは3番目が全く何のアミノ酸か分からない。遺伝子の構造からいったら3番目はセリンなので、3番目をセリンにして合成して活性をみたら、ちゃんと活性があるだろうと思ったけれども、活性が全くなかったんです。

次のこの図が、活性を示したものです。こちら側が細胞内のカルシウムの濃度が上がると、こういうふうにはずんと蛍光活性があって、カルシウム濃度が上がったということが時間経過で分かります。この矢印のところで、カルシウムの受容体にそのサンプルをやった時に、細胞内のカルシウムの濃度の変化を見た図ですが、精製したサンプルをやるとボンとカルシウムの濃度が上がって活性がちゃんとあるんです。ところが、3番目が分からないからセリンにして合成していくと、そのペプチドをやると全く受容体に反応しない、全く反応しないんです。そういうことから、何が3番目のアミノ酸のセリンのところにくっついていて、これがないと活性がないことがこの結果から分かりました。一体なんだろう、2番もセリン、3番目もセリンで同じなんだけど、3番目のセリンだけ何かがついていて、これがないと活性がない、受容体に作用しないということが分かったんです。

こういう時にどうやったら良いのかということで、手持ちで情報があつたのは、1つは胃から精製したグレリンです。精製してきたものは活性があります。それは3番目のセリンのところには何かくっついていて活性を示すんですね、分子量が3,315で。ペプチドだけ3番目のセリンというふうにして合成して、この3番目のセリンのところには何もありません。何もなかったら活性はないんだけど、分子量を見てみる

と3,189で、分子量に126の差があった。天然のもの、胃から精製してきて活性のあるものは、ペプチドだけの合成したものよりも、126のアミノ酸の分子量が大きいんです。126個の分子量の差は一体なんだろう、何によるんだろうか。

それでもう1つの情報は、精製してきたグレリンはクロマトグラフィーで分析してみると、この辺りに出ますが、それに対して活性のない合成したグレリンは、このところにピークとなっているここに出てくる。出る位置がちょっと違う、出る場所が違うという点です。こちら側の後ろに出てくるということは、疎水性が強い、要するに脂肪に溶けやすい、水には溶けにくいということを示しているんです。こちらに比べて、精製したもの、要するに3番目のセリンというのが、何かによって修飾されている、それが一体どういうものかということ、クロマトグラフィーの行動から疎水性の強いもの、脂肪性のものじゃないかという推測がつかえました。

そういうことから分かったのは、精製したグレリンはペプチドだけのものより、分子量が126大きいというのが1つと、活性化に必要な修飾基というのは疎水性が強い、水に溶けにくいものだということが分かったからです。

一体どういう構造なのだろうか。いろいろな方法でやろうとして試したんですが、できなくて、結局最終的にはこういう方法で説いたんです。それは要するに、生体内の物質というのは、炭素・水素・酸素からなる有機化合物だろう、有機化合物に違いないと考えたのです。当然、体の中でつくられるものだから変なものじゃないし、体の中でつくられるものは大体有機化合物なので、炭素・水素・酸素からなるものだろうと考えたのです。この126大きいという分子量は、炭素・水素・酸素の混じった何か合成されているものだろうということで、炭素の分子量が12、水素が1、酸素が16で、この数がどんな化合物か分からないけれども、炭素・水素・酸素がいくつか集まって、何かの化合物をつくっているんだろうと考えたのです。分子量の差が126なので、126のものだろうと、こういう計算式が成り立つわけ

です。こういう計算式は、有機化学とかをやっている人もそうですが、簡単な数学的な問題なんです。炭素の数がいくつか、水素の数がいくつか、酸素の数がいくつかということですね。それでこういうふう

に説いていったんです。この方程式を導く解は、 $x=1 \cdot x=2 \cdot x=3 \cdot x=4 \cdot x=5 \cdot x=6$ というように

ずーっといくと、それに合わせて水素の数、酸素の数でいくつか決まってくる。それによって推定される構造をいくつかやって、このうちのどれかだろうといったものです。これは、電車の中でこの計算式を思いついて、できるんじゃないかと思って、ちょこちょこ計算してメモに残したものがこの紙です。これが残っていて、今でも思い出しますが、僕と一緒にやっていた細田君という研究者が、「今日は子どもを幼稚園に迎えに行くので早く帰ります」というのが裏に書いてあったんですね。その紙の裏側にこのメモを書いて、こういう方程式を書いてやっていたんです。

いくつかこういう候補の物質があるけれど、生体内でちゃんと作られて、もっとも単純でシンプルな構造というのはこれだろうと、炭素8個の脂肪酸、こういうふうに繋がったオクタン酸が、一番こういう構造に比べて最もシンプルで、恐らく生体内でちゃんと合成されるものだろうというのを、こういうことから思いつきました。要するに、オクタン酸は分子量が144で炭素8個のこういう脂肪酸です。それが3番目のセリンの横のところについて、水分子が1個抜けて、こういうふうにつくと、これが3,315で精製してきた天然のホルモンと同じ分子量になるわけです。

こういう3番目にオクタン酸がついたホルモンを合成して、実際にこのホルモンと天然のホルモンを混ぜて、クロマトグラフィーで解析するとピッタリ一致したんです。ここに赤く示したように、完全に一致しました。そういうことから、このホルモンはオクタン酸がついた構造なんだろうと。受容体に対するカルシウム濃度の変化をみてみると、このオレンジで示したものが精製したグレリンで、胃から精製してきたものです。→(矢印)のところサンプルを細胞にかけると、こういうふうにカルシウムの濃度がグーンと上がるんです。それでオクタン酸で修飾して合成してきたグレリンも、ここで加えるとピッタリ同じようなカーブ線になりました。修飾基のないグレリン、ペプチドだけのもの、アミノ酸だけのものだったら、こういうふうに全然活性がないということです。

こういう結果からようやくのことで、このグレリンというホルモンはこういう構造だろうと、28個のアミノ酸からできていて、3番目のセリンの横のところに炭素が8個のオクタン酸という脂肪酸がついている。しかもこの脂肪酸がないと、ペプチドの部分だけでは活性がないという、非常に珍しい構造のホルモ

ンだということが最終的に分かったんです。

これをやり始めて、ここまでくるのに1年くらいかかっていました。ようやくのことで構造が分かり、それを6月の初旬に会社に頼んで合成品ができ、アッセイしてこれで違いないという時に、恐ろしい論文が発表されたんです。この時は肝を冷やしました。それはグレリンの受容体に良く似た受容体がもう1つあることが当時分かっていた、こちらもくっつくホルモンが分かっていたんですけど、僕らが6月初旬にこういうオクタン酸がついたペプチドホルモンだということを解明して、その後、どんな作用をしているんだろうという生理実験をやって、論文発表しようとしたその時に、海外からこういう『サイエンス』（ネイチャーとサイエンスという二大科学雑誌）に載ったのが、こちら側の受容体がモチリンという、やっぱり消化管にあるホルモンの受容体だという報告があって、グレリンの受容体とこのモチリンというホルモンの受容体は兄弟の受容体だという内容でした。

だから、彼らがやっているグループは消化管にあることは知っていたので、恐らくこれもやっているんだろうというので、僕らすごいパニックに陥ったんです。当然こっちもやっているだろうと。というのは、このグループがこの受容体を見つけてきたんです。この受容体がモチリンというホルモンの受容体だと分かっていたんで、恐らくこっちも当然やっているし、これも胃にあるホルモンで、胃から取ってきたんだから、当然やっているに違いないということで、すごいパニックになったんです。幸いなことに、なぜか私たちだけが胃をやっていたんですね。こちらのグループもモチリンの受容体というのを突き止めたんだけど、こちらに関してはまったくノータッチだったんです。私たちだけが成功していて上手く一番乗りを遂げることができました。

それでグレリンは1999年に発見されて、これは自分たちが勝手に名前を付けていいんですね。どんな名前をつけようかといった時に、いろいろ検討して、成長ホルモンを出すという活性があるので“grow”ですよ、成長するという。それと“grow”の原語のインド・ヨーロッパ基語で“ghre”というのがあったので、それでグレリン (Ghrelin) という名前をつけました。さらにGH releaseは成長ホルモンを出すので、非常に良いだろうということでこういう名前にしました。

グレリンが発見されて15年くらい経ちますが、い

くつか幸いなことに教科書にも載るようになって、こういう神経科学やバイオケミストリー、生化学、ニューロサイエンス、内科学などで紹介されるようになってきて、非常に良かったと思います。特に私自身は『レーニンジャーの新生化学』という、実は私が学生時代に学んだ教科書ですが、その一番新しい版でグレリンが紹介されて非常に嬉しかったです。このホルモンの発見というのは、なかなかリスクな研究で、上手くいったからこそ皆さんの前で偉そうなことを言っているんですが、上手くやれなかったらその辺の山小屋にこもって、一生を終えていたかもしれないということですね。

ここからグレリンがどういう作用をしているのかということをお話ししていきます。もう1回復習しますと、グレリンというのは胃から分泌されるホルモンで脂肪酸がオクタン酸です。これがないと活性がないという珍しい構造だということです。活性の1つが成長ホルモンの分泌を刺激するという活性と、食欲刺激・摂食亢進の2つがメインの作用です。

(次は、ムービーを見てください)

これは、体重や食欲などが同じ条件のハムスター、画面の下には餌が置いてあります。左のグループには生理食塩水、そして右のグループにはグレリンを投与します。実験を始めてわずか5分後、グレリンを投与したハムスターの方が、餌に集まり盛んに食べ始めました。グレリンは劇的に食欲を高めたのです。(ムービー終わり)

ハムスターやマウス、ラットなど使ってこういう摂食の実験をするんですが、これはハムスターですね。ハムスターを捕まえて皮下に注射します。大体5分くらい経つと、餌を求めてガツガツ食べ始めるんです。ラットやマウスなどの動物に打ってもそうですし、他の動物に打っても餌を食べるようになります。食欲が上がって食べるようになります。実験動物にやる時は、多めにやったりとかするので、本当にこのホルモンが人でも摂食を上げるんだろうかというので、一番最初に自分自身でやってみました。摂食がどうなのかということで、ボランティアとして自分で打って自ら試したんです。

食欲は一体どうなったのだろうか。これは自分の主観ですが、やるとお腹が空いた感じなんです。寿司なんかのあっさりしたものでなくて、牛丼のようなカロリーの高いものとか、信州で有名なお蕎麦よりも豚骨ラーメンのカロリーたっぷりのものとか、

要するにカロリーの高いものにイメージが湧くんです。これは昼前に実験をやったので、1つの原因かもしれませんが、食べ物に対するイメージがこういう感じなんです。

これを論文に発表するわけにはいかないので、私たちより先にやったのがイギリスのグループで、どうやってやったかという、誰でも考えたと思うのですが、ボランティアを2つのグループに分けて、片方にグレリンを注射して、片方に生理食塩水を注射して、バイキングで自由に食事をするという実験です。そうすると確かにグレリンを投与した方では、大体30%くらいの摂食量の増加があるということが分かり、人でも食欲を高め摂食量を増やすことがあるだろうということが分かりました。しかしこういう実験は、例えば、グレリンを投与した方に男子学生がたくさんいて、しかも運動系の学生で、いくらでも食べるという学生だったら、非常に偏りのある可能性もあるわけなんです。

そういうことでこのグループは、念押しするために、1人の被験者について生理食塩水を投与した時と、グレリンを投与した時で、エネルギーの摂取量、食べた量がどれだけ違うかというのを実験して、グレリンを投与した方が摂食量、エネルギー摂取量が上がったので、間違いなく人でもグレリンを投与すると摂食量が増えるんだということが確認されました。血中に打っても良いし、皮下注でも良いし、筋注でも良いと、要するに体内に投与すると、摂食量を増やすことができるんです。

30%の増加というと、そんなにはたいしたことはないと思いがちですが、今はメガマックがなくなってしまったのでどうかと思うんですが、ビックマックを何とか食べられるという女子学生でも、グレリンを打つとメガマックがモリモリ食べられるくらいになるんです。カロリー30%アップというのは非常に大きいんです。

このグレリンというのは、食欲を上げるホルモンだということが非常に重要です。お腹がすいたら血中濃度が増えます。胃から出るこのホルモンというのは、血液中に放出されて体中を駆け巡り、脳の食欲中枢に働きかけて食欲を刺激するんです。お腹が空いたらグレリンが増加するんです。これは血液中のグレリン濃度を24時間中ずっと測ったもので、アメリカの研究者がやった研究です。良くやったなと思うんですけど、これで見ると、朝ご飯、昼ご飯、夕ご飯の時に上がって、食べると下がる。お腹が空いていくと上がって、食べると下がるという

パターンです。これで見えていくと、今現在15時38分くらいなんで、ここですよね。皆さんグレリンが上がって行って、早く終わらないか、一体何時に終わるんだと、ひしひし感じる時間なんです。お腹が空いて皆さんの怒りが溜まって行っている状態なんです。

お腹が空いて空腹になって、とにかく上がるホルモンなんだといっても、じゃあ、食事の時間を変化させたらグレリンの濃度は一体どうなるのだろうかというのを、農学部の先生と組んでやったのが、非常に面白い実験です。草食動物のヒツジを使いました。ヒツジを使って血中のグレリン濃度を測っていく実験なんですけれど、ヒツジは牧場に放牧して自由に摂食させると、血中のグレリン濃度というのは、こういうふうにダラダラとピークがないような分泌パターンになります。

ヒツジやウシなんかは放している、1日中一生懸命牧草を食べているんです。それを無理やり1日2回、朝9時と夕方4時の2回、1時間だけ食べさせる状態に置きました。そういう状態に置いて1週間くらい経つと、こういうきれいな2相性のパターンになるんです。食事を食べる前にグーンと上がって、食べてすぐ下がるというパターンになるんです。食べる前に上がって下がるというパターンです。

これを1日4回にしたら、4回上がるんじゃないかと期待したら、4回なんですけどちょっとずつ下がっていくんです。だんだん自由摂食の中間くらいになっていくんです。大体4相性の食事のパターンになるんですが、こういうふうに4回にするとちょっと低くなっていくパターンです。

2回の方が分かり易いのでスライドを1つ戻ります。僕たちもお昼に12時半頃ご飯を食べると思いますが、1週間くらいちゃんとしたリズムで、毎日授業を12時半に終わって学食に行ってお飯を食べるというのを続けていると、大体の時間が近づいてくると、お腹がグーッと鳴ったりするとか、授業が終わるなということが分かってくるんです。腹時計というやつで。今日の山田先生の授業は長引いて、「ご飯を食べる時間がなかった、あの先生、嫌」という時もあるかと思うんです。その時に食欲というのは一体どうなるのか。1回お昼を抜いたら食欲はどうなるかという、次にご飯を食べるまで、ズーとお腹が空いた感じが続くのではないんです。1時、2時とある程度時間が過ぎていくと空腹感も収まって行って、「1回くらい食べなくても大丈夫だ、お陰でダイエットになった、山田先生ありがとう」という

ように大概なるんです。要するに、お腹が空いたというリズムがいったん形成されると、1回くらい抜いただけではリズムが崩れないでそのまま保たれるんです。

そういうことで、こういう実験から言えることは、体の中にはこういう体内時計・生体リズムがあって、それがかなりホルモンの分泌などのパターンや、いろんな体の中の機能を時間で制御しているんです。このグレリンの場合も規則正しい食事をずっと1週間くらい続けていると、この分泌リズムが形成されて、このグレリンの分泌が決まった時間に起こることによって、お腹が空いたという感じが生まれるんじゃないかなと。要するに、今まで僕は食欲というものは何か体の中の栄養状態を感知して、例えば、血糖値が一番考えやすいんですけど、血糖値が低くなったから、お腹が空いたという感じを生み出すのではなく、どうもホルモンの分泌がまず基本的にあって、このホルモンによってお腹が空いたという感じが生まれるんじゃないかと、現在では言われてきたところなんです。要するに、食欲というのは脳神経系がコントロールするのではなくて、ホルモンがコントロールしているんだということが、だんだんいろんな研究で分かってきました。

それでもう1回しつこく復習しますが、成長ホルモンの分泌刺激と食欲摂食亢進という作用があるんですけど、最後に最近分かった面白いグレリンの作用についてお話しして話を終えたいと思います。

Torporという、あんまり一般的な語じゃないので、知らない人がほとんどだと思いますが、「日内休眠」と訳されているものです。どういう現象かという、野生の小動物のマウス、ラットではこういうことが起きないのですが、マウスとかハムスターとかの小さな動物ですとか、小さな鳥類などで起こるんですけど、絶食を続けて24時間くらい経つと、体温がグーッと下がるんです。室温が25度くらいの環境でマウスとかを飼っているんで、体温が下がるといのは室温に近づいていく。熱産生が起こらなくなって室温に体温が近づいていくということなんです。このようにグーッと体温が下がっていくんです。こういう状態になった時に、マウスはどうしているかという、あまり動かないで冬眠状態というか、ジューと動かない状態になってしまうんです。そういうのでこの現象はTorporとか日内休眠と呼ばれています。一旦絶食を続けていてこういう状態になって、すぐに餌を食べさせると、スーッとすぐに戻

る。こういう状態をTorporといいます。

野生型のマウスでの4つの例なんですが、こういうふうに24時間絶食を続けると、ガクーンと体温が下がって動きも鈍くなって、体内の代謝活動も非常に低くなるんです。4例ともこういう状態ですね。24時間の絶食でTorporという現象が誘導される。

ところが面白いことに、グレリンのないマウスをつくと、24時間絶食しても体温がほとんど変わらないんです。絶食を続けても4つのグレリンのないマウスは、あまり体温が変わりません。見ていると野生型マウスはTorporが起こって、ジーっとしている。グレリン欠損マウスは24時間絶食しても、結構活発に動いていて、平気な顔をして動いているんです。こういうふうに違う現象が起こります。

体温の分布を見てみると、野生型マウスでは体温が絶食するとグリーンと下がるので、37度くらいから25度の室温近くまで体温が分布しますが、グレリン欠損マウスは絶食していても30度以下になるとことがまずありません。高い温度域に留まっていることが分かったんです。

そういうことから、グレリンというのはTorporを引き起こすのに必要なんだ、Torporの誘導に必要なんだということが分かってきました。絶食すると青色で示したように野生型マウスや野生型の小動物は、スーッと体温が下がって動きも抑えられて、代謝活動も抑えられる。要するにエネルギーをあまり使わないようにするんですね。多分、絶食してこのままだと死んでしまうという防御本能で防御行動をするので、このように体温を下げてエネルギーの無駄使いを極力しないで、何とか生き延びようとする。だけどグレリン欠損マウスの方はそうではなくて、グレリンがないとあまり体温が下がらないで、活発に動き回っていて普通の行動をしているんです。

そういうことから、このグレリンは食欲を上げるというホルモンでもあるし、絶食した時に体温を下げていろんなエネルギーの消費を抑えるという働きをするホルモンでもあるんだということです。要するにグレリンは飢餓時、食べ物がない時に生き延びるために必要なホルモンだということです。食べ物がない時に普段と同じようにエネルギーを消費すると、やっぱり生き延びるのが難しくなりますね。そういう時にグレリンがあると、Torporという現象が起こってエネルギーの消費を抑える。何とか生き延びようとするような飢餓時に必要なホルモンじゃないかという推測がつかます。

そういうことから、グレリンというのは体内にエネルギーを貯めるホルモンなんですね。エネルギーを貯めるには、蓄えを増やすのと消費を抑えるのがある。これはお金を貯めるのと同じですね。収入を増やすか使うのを抑えるかのどちらかですね。エネルギーを蓄えるのも同じで、摂食量を増やす=食べる量を増やして体に貯め込んでエネルギーを増やすか、あるいは消費を抑える=熱産生抑制して余分なエネルギーを使わないで消費を減らすか、どちらかです。グレリンはこの2つの作用から生体内にエネルギーを蓄積する、貯め込むホルモンなんだろうということが現在分かったことです。

そういうことで、グレリンというのは現在、臨床応用でいろんな人が研究していて、食欲亢進作用というのはもっとも考えられるのは、拒食症とか抗がん剤とか手術の後など病気で食欲がなくなった時、そういう患者さんに応用できないかということで、こういう食欲亢進の研究ですね。それから成長ホルモンの分泌促進ということから老化予防への応用もできないか。次に血管保護ということで、心筋梗塞・心不全の治療薬に応用できないか。それからエネルギー代謝の改善、体にエネルギーを貯め込んで、体の代謝状態を良くするというので、カヘキシア（慢性感染症とか慢性癌の患者さんの慢性消耗性疾患）の治療に使えないか。こういうことで現在いろんな治療の臨床応用に向けて研究が行われているところです。将来的には、いろんな病気の治療薬として使われると良いなと思って現在も研究をやっています。

最後に、学生時代から研究をやってきて、若い時にこういう本を読んでおけば良かったなと思うのは、こういう本です。これは研究者向けですけど、『自分のラボをもつ日のために』という研究者になって初めて自分の研究室を持って、いろいろ苦労が分かるんですが、こういう本があったら良かったな。これも3、4年前の本だと思うんですが、なかなか良かったです。それから松下幸之助という人は偉大ですね。こういう本を学生時代に読んでおいたら良いですよ。それとともに有名な科学者がどういいう人生を送ってきたかという本も、学生時代に読むと良いと思います。

それで、ペプチドホルモンというのは結構探索は危険なことだと、見つからなかったら何も業績というものはないからです。だけど思ったのは、やって失敗するのは良いんだけど、やらずに後悔しても

良いんだろうかということで、折角の人生なので、できるだけいろんなことにチャレンジして、学生生活を送って欲しいと思います。最後に、研究生活ほどハッピーなものはないので、皆さんの中から研究をやりたいという人がいれば、遠慮なく久留米大の方に来てください。後悔しないように若い時に全力で研究に取り組んでください。まあ、皆さんは1年生2年生なので、まだ先のことは分からないでしょうが、研究者というのものなかなか面白いんだよというのが、今日の授業でちょっとでも感じられたら良いと思います。

こういう研究は、私が現在いる久留米大学、それから以前にいた国立循環器病センター、前にいた宮崎大学、こういういろんな研究機関の先生方によって行われてきたのです。セミナーにお招きいただいた山田先生に非常に感謝して今日のお話を終えたいと思います。長々とありがとうございました。(拍手)

司会／児島先生、どうもありがとうございました。折角ですから質問のある方はどうぞ。

聴講者A／大変貴重なお話をありがとうございました。栄養学科の浅野と申します。グレリンはオクタン酸がないと活性がないというお話だったんですが、そのオクタン酸自身の役割というのは何か知見がございますか？

児島／オクタン酸は中鎖脂肪酸、中くらいの長さの脂肪酸で、体に溜まりにくくて、体の中に入るとすぐに使われるエネルギーということで、オクタン酸自身は、例えば、日清オイリオのヘルシーリセッタが中鎖脂肪酸を含んでいるのを売りにして、それとかMCT：中鎖脂肪酸を含んだ健康食品的なものが結構あるし、ココナッツオイルも結構オクタン酸が含まれています。オクタン酸自身はいろんな健康食品とか、未熟児の栄養として使えるとか、そういう働きはあるんですけど、これがグレリンにくっついて、何でこのグレリンがオクタン酸で修飾されていて、しかもそれがなくなるとなぜ活性がないかというのは、まったく分かっていないんです。

聴講者A／オクタン酸がないと結合自体は上手くいくものなんですか？

児島／いかないんです。ペプチドだけでも受容体に結合もしないんです。なぜか分からないんですが、グレリンの受容体がどういう実態構造をしていて、どこに脂肪酸がどこに入って受容体を活性化型

に変えるのかを今やっていて、やれるかどうか難しい仕事なので分からないんですが、それが分かれば、仕組み自体が分かるだろうと思います。まあ面白いというかグレリンというのは、今日説明したようにラットとかヒトとかにあるもので、皆さんの体にもオクタン酸がついたものが体の中を回っているんですけど、場合によっては炭素数が8じゃなくて10のオクタン酸、デカン酸というオクタン酸も僕たちの体に少量あったりします。鳥類とかカエルとかの両生類などでは、8のものと10のものが1対1くらいの比率であるとか、動物によってちょっとずつ比率も変わっているので、オクタン酸だけでもないですね。中鎖脂肪酸が重要ですね。

聴講者A／ありがとうございました。

聴講者B／大学院を担当しています河野と申します。分かりやすいご説明をいただきありがとうございました。先生のスライドに美味しそうなラーメンがたくさん出てきたので、お腹が空いてきたんですが、こういうふうに見た目とか心因性でお腹が空いたと感じる時にもグレリンが出るのかと、すごく不思議に思ったのと、逆にお腹が空いていても嫌いなものを出されたり、見た目の悪いものを出されたりすると、食欲が低下するじゃないですか。そういう時にグレリンは関与しているんでしょうか？

児島／これは貴重な意見ですね。そういう実験はまだ誰もやっていないですね。分泌リズムというのは、結構鋭いこういう分泌パターンを示すので、お腹が空いていても、なんか気持ち悪いものを見たとか、食欲がガクッとなくなる時は、ひょっとしたら劇的に変わっているかもしれないですね。それは非常に面白いテーマですね。今のところそういう心理的な要因は分かっていないんです。

聴講者B／もう1つ、グレリンを投与するとたくさん食べるようになるということですが、逆にレプチンとか血糖値だとかの作用で満腹感を感じるメカニズムもあると思うのですが、それよりも優位にグレリンの方が食を進めていくということでしょうか？

児島／一緒にやると、投与量の比率にもよりますが、感じとしてはグレリンの方（食欲を上げる方）がやっぱり生体にとって良いので、そっちの方が優位になりやすいですね。それは恐らくグレリンとレプチン、レプチンは食欲を抑えるホルモンなんですけれど、抑えるものは結構ストレスがかかり、生体にとって食欲がなくなり栄養状態が悪くなるという

のは、すごく生存にとってとても危険なことなので、どちらかというと食欲を上げる方の方が優位なんですね。

聴講者C／進藤と申します。非常に面白く話を伺いました。私の質問は肥満との関係なんですけど、確かにグレリンがこういうふうピークで分泌するリズムが非常に重要だということが良く分かりました。そのベースラインだとか分泌される時の濃度だとか、その定量的なものは関係あるのでしょうか？それが1つと、それがそうだとすると肥満の人はやっぱりそれが多くかどうかということと、さらにアメリカ人がどうかということなんですけど、同じアングロサクソンで、カナダ人とアメリカ人の違いはないかといったら、太っているかどうかだという話を聞いたことがあって、そういう意味では国によってグレリンの濃度だとか分泌のされ方が違うのか、興味があったので教えてください。

児島／基礎的なグレリンの値ですが、太っている人は少なめで、やせている人の方が多いんです。BMIに反比例するんです。レプチン（食欲を抑える方）は逆で、太っていると多くて、やせていると低い。グレリンはやせていると高く、太っていると低いという状態です。だからベースではBMIの太り具合によって違うだろうと。やせている人はもっとエネルギーを取れという命令がくるんじゃないかと思うんです。それでグレリンが高い値にあるんですね。特に、拒食症の患者さんなんかは、症状が悪ければ悪いほど血中のグレリン濃度が非常に高いんです。正常の10倍くらいまでもいくことがあるんですね。拒食症の人は食べないんだというけれど、グレリンの値が上がったら、食欲が上がるんじゃないかと思っていて、専門家の拒食症の先生に聞くと、拒食症の患者さんは食欲に対する欲求というか、食欲の度合いが非常に強いんだと、それを心理的なもので食べないようにしているんだというのを教えてもらったんです。

だから、拒食症の患者さんで血中のグレリン濃度が上がっている人は、食欲がないということではなくて、むしろ食欲がすごくあるらしいんです。それを心理的に抑えているのが拒食症だし、拒食症の治療はすごく難しいんですね。単にグレリンをやって食欲を増やせば、拒食症の治療に使えるかといって試した（僕らも臨床試験をやった）のだけけど上手くないですね。そういうことで、BMIにやっぱり反比例してそうなるんですね。やせている人ほど

高い。アメリカ人は太っている人が確かに多いですが、そういう人は基本的に高いのかどうか疑問としてありますが、どうもそうじゃなくて太り具合での影響があるんじゃないかなと言われてます。

最近、高度肥満症で胃のバイパス手術はアメリカなどでは結構やられているんですね。他のホルモンも関与するのは勿論確かなんですけども、グレリンもその1つで胃をバイパスすることによって、グレリンの分泌が抑えられて、それが摂食を抑える働きをしている1つじゃないかと言われてます。

聴講者C／そうすると、肥満なんかの場合には、原因というよりは肥満に対するどちらかとしたら生体側の反応としてのということですね。

児島／はい、前は胃のバイパス手術がよくやられていて、最近はそうじゃなくて胃の大彎（だいわん）が膨らんでいる方、あそこの部分を切り取って、胃を小さくするという手術もやられているらしいんです。まさにグレリンの分布が多いところを外して、胃を小さくする手術なので、グレリンの濃度自体は下がっているんです。そういう手術でもある程度食欲を抑えて、やせさせるという効果があるので、やっぱりグレリンもいくらかは関わっているのではないかなというのが分かっているところです。

聴講者D／スポーツ健康学科の吉江と申します。資料の48ページのところで、朝食・昼食・夕食でピークが同じなんですけど、下がりがだんだん悪くなっているように見えるんですけど、これがやっぱり夜の方が食欲は落ちないのかということと、夜間が上がっているのは寝ているせいなのですか？

児島／これは、寝ているところですね。なぜかというと、現在はっきりしたことは分かっていないんですけど、どうも交感神経と副交感神経のバランスによって、分泌もちょっと変わっているらしいんです。夜間になると交感神経が抑えられて、副交感神経が優位になってくる。そういう状態でグレリンの分泌が上がるような傾向があるみたいなんです。もう1つ僕らは、GHというのは夜寝たら結構成長ホルモンが出ると、これに関係するのではないかとも思ったんですけども、ノックアウトマウスを使ってもそんなに変わらないので、それはどうも違うみたいなんです。

聴講者D／分かりました。ありがとうございます。

聴講者E／健康栄養学科長の廣田と申します。高齢者ではサルコペニアとかがとても問題になってい

るんですけども、高齢者になるとグレリンが低下するのか、あるいはピロリ菌の感染とかいうのも原因じゃないかと言われていたりすると思うんですが、そういうのが関係するのか。臨床への応用でいるんなところのお話をしてくださいましたが、高齢期の低栄養の対策みたいなもののアプローチがあるのかというのが1点と、今のご質問とも関係があるんですが、体内リズムの関係ですが、基本的には食行動を続けることによって、分泌パターンがつけられると考えれば良いでしょうか？

児島／はい。

聴講者E／じゃあ、もし2食とか続けていると、2相性のパターンになるということですね。分かりました。

児島／最初の質問ですが、老人ですね、年を取ってくるとグレリンの濃度は一体どうなるのか。GHが低くなるというのは皆さんご存じだと思いますが、グレリンはそれほど大きな変化はないんです。それよりも一番大きな変化があるのは、体重の減少とかでやせてくると、ちょっと高くなる傾向があるというのは老人でもそうですね。老人性のサルコペニアの筋肉の衰えて、このグレリンがある程度GHを上げる作用はあるので、それによっての作用もないかなと、一応臨牀的にやろうとはしています。

それ以外に面白いのは、オクタン酸を摂取すると血中のグレリン濃度が増えるんです。オクタン酸を飲むと胃にあって、それがグレリンの修飾に使われると思うんですが、大体1gくらいのオクタン酸を摂取すると、血中濃度が2倍から3倍程度に増えるんです。そういうことでグレリンを直接やるという方法もあるかもしれないけれど、オクタン酸の摂取量を増やしてグレリン濃度を増やして、それによってGHなどのバランスを取って、サルコペニアなり骨粗鬆症みたいなものに何か応用できないか、実はこれやろうとしているんです。オクタン酸というのは、飲むと血中の活性型グレリンが増えるんだというのが意外なんですね。

聴講者F／お話、ありがとうございます。栄養学部の小森と申します。自分は薬学をちょっとかじっていたのでお聞きしたいのですが、過食症の方とか体重の低い方は、グレリンの濃度が多くなるとおっしゃっていたんですが、その方にグレリンの受容体というのがあるので、抗グレリン受容体物質というものが、もし発見されるとしたら、それが逆になるんですか？

児島／そうなんですね。最初そう思って、肥満防止ですね、グレリンというのは食欲を上げるから、その作用をブロックすると食欲が減るんじゃないか、そうすればやせることに繋がるんじゃないかというので、いくつかの製薬企業が研究をやったんです。ところが、グレリンをノックアウトしたマウスもそうですし、グレリンの作用をブロックするような薬でもそうなんですけれど、食行動はほとんど変わらないんです。やせる方は逆なんです。やせるホルモンをブロックするとブクブク太るんです。そのブロックする薬でやせるというのは実用化されていないけれども、やせるホルモンをなくすとすごく太るんです。

逆にグレリンもそうだし、他の摂食を上げるものをなくしても食欲が落ちるといえることはないんです。そういうことで僕らが考えたのは、生きるために栄養というか食べ物を食べるということは、すごく基本的な重要なことなので、なんかバックアップのシステムで、1つがなくなっても他のやつが上手く補って、食欲は落ちないんじゃないかと。言い換えたなら、生物(生き物)は太るようにできているんじゃないか、その方が生きるために安全は安全なんですね。ダイエットというのは自然の倫理に反することじゃないかということも考えますね。

司会／私から1つお願いしたいんですけど、3番目のセリンにオクタン酸が修飾されるということなんですが、それは生体内ではどういうふうにしてでしょうか？

児島／これをくっつける酵素というのがあるんです。グレリンだけに脂肪酸をくっつける酵素があるんです。不思議なことなんですけれど。

司会／例えば、グレリンにしかないと思うんですが、グレリン以外で脂肪酸化されて働くというペプチドというのは全然ないですよね。

児島／ペプチドホルモンではまだグレリンだけですけれど、もっと大きなタンパク質では脂肪酸がついて活性があるものはいくつかあるんです。

司会／それもセリン残基ですかね。

児島／セリン、スレオニンか、あるいはシステインかの3つですね。

司会／それに関わるのも酵素とも違って、グレリンスペシフィックな酵素と。

児島／それぞれに特異な酵素があるみたいですね。グレリンの方は、グレリン脂肪酸転移酵素があって、それがくっつけるんです。

司会／それが胃の中に？

児島／胃の中にあります。それもちょっと変なんですけれど、8が脂肪酸で一番グレリンのメインなんですけれど、8よりもどちらかというと6の方とくっつきやすいんです。これもまた自然の変なところなんですけどもね。6の方がくっつきやすいんですよ。だけど胃の中を調べてみると、6のグレリンはすごく少なくて、多いのは8のグレリンなんです。だから中鎖脂肪酸というのはちょっと特殊な脂肪酸なので、胃の含量で8がメインになるんじゃないかなと思うんです。他の動物で10の多いやつは、10がある程度あって、そういう割合になっているんじゃないかなと思います。やっぱり変ですよ。

司会／15年前には、グレリンというのは世界に知られていなかったんです。この先生が世界に知らしめて、それから世界中でグレリンの研究がなされるようになったということで、一番元の人で、もったいないので折角ですから、学生さん、質問をしたらいいんじゃないかと思うんですけど。

児島／先生、早く終わらないと暴動が始まる、お腹空いたって。

司会／分かりました。本日はどうもありがとうございました。皆さん拍手をお願い致します。(拍手)