

生理活性ペプチドの多様性と普遍性

富山大学大学院理工学研究部
教授 松田 恒平

はじめに

タンパク質前駆体より特異的な加水分解を受けて産生されるペプチドあるいはポリペプチドの多くは、特異的あるいは非特異的受容体のチャンネル型受容体やいわゆる代謝型受容体を介することにより多種多様な生理活性、例えば、神経伝達物質、神経栄養因子、ホルモン、成長因子、オートコイドおよびサイトカイン等としての機能を有する。近年、これら以外の生理機能を発揮するペプチド類も見出されており、生物、特に我々人間も含めた動物において、生理活性ペプチドは非常に重要な役割を演じている欠くことのできない生体調節成分の一群であるといえる。本講演では、生理活性ペプチドの多様性や普遍性を考える上での、さらには「創薬」のシーズとなりうる話題をいくつか提供したい。

抗菌性ペプチド

魚類や両生類は水生環境を主な棲息場所としていることから、微生物の影響を受けやすいことが考えられる。近年の研究によれば、両生類皮膚の分泌物中には各種の生理活性ペプチド成分が多く含まれており、中には抗菌活性を有するペプチドが見出されている。抗菌性ペプチドの先駆的な解析が、松崎勝巳教授（京都大学）のグループ、Prof. J. Michael Conlon（United Arab Emirates Univ., UAE）および岩室祥一准教授（東邦大学）らのグループによって進められている。現在まで多種の抗菌性ペプチドが数種の両生類より同定されているが、松崎らのグループは、2002年にアフリカツメガエルより得られたマガイニン2の抗菌作用として、細菌の細胞膜との特異的な結合、ペプチド-細菌細胞膜脂質間の超分子複合体の形成と細胞膜の穿孔・破壊の誘導といった分子機序を明らかにした。このような抗菌性ペプチドは、生物に広く存在し、我々人間においても、その存在が明らかになりつつある。新たな抗生物質としての可能性を秘めた新規抗菌性ペプチドの開発研究の進展が期待されている。

ペプチド性フェロモン

動物の求愛行動の発現や生殖機能あるいは社会行動は神経内分泌的な制御を受けるが、一方でフェロモン情報伝達系を介した異性や同性との個体間情報伝達機構の存在が昆虫のみならず我々高等動物においても見出されつつある。我々の研究グループは1995年に当時としては世界初のペプチド性フェロモンを両生類イモリより発見・同定した研究に携わった。成熟したイモリは春および秋になると特徴的な求愛行動をとるようになる。この行動は古くから観察されており、オスとメスの間における何らかの因子の介在によって求愛行動が維持・発揮されると考えられてきた。当時の我々を率いていた菊山榮教授（早稲田大学）は実際にこの因子が何であるのかを解明するために異分野の研究者より構成された研究プロジェクトを発足させた。この仮定物質の特徴付けや単離・精製を担当したところ、結果としてオスの外分泌腺の一種である肛門腺・腹腺より水溶性のメス誘引活性画分を得ることに成功した。プロテアーゼによる加水分解によって活性の消失が起こることなどからタンパク質あるいはペプチドである可能性が考えられ、エドマン法による逐次分解や質量分析を行ったところ、10アミノ酸残基よりなるペプチドであることを突き止めた。このペプチドは額田の大王の男女関係を詠んだ和歌より“ソデフリン”と名付けられた。この発見の後、数種の両生類よりフェロモン活性を有する様々なタンパク質あるいはペプチドが見出されている。さらに最近（2005年）、東原和成准教授（東京大学大学院）のグループはマウスの涙腺や顎下腺に由来する物質にフェロモン情報伝達系の受容体を発現する鋤鼻器官および鋤鼻神経に影響を与える活性を見出し、この物質は約7kDaの分子量を有するペプチドであることを明らかにした（exocrine gland-secreted peptide, NSPと命名された）。このペプチドESP1はマウスのオス涙腺で産生された後に涙とともに排出され、オスに対するメスの性認識を司る性フェロモンとして機能することが判った。我々人間のフェロモン情報伝達系は鋤鼻器官や鋤鼻神経系の特徴より退格的であると考えられてきたが、最近、嗅覚系を介する新たなフェロモン情報伝達経路の存在が見出されつつある。

視床下部ペプチドとその普遍性と作用の多様性

動物にとって摂食行動は、生命維持と個体の諸活動を支えるエネルギー獲得のため、欠くことのできない最も重要な本能行動である。脊椎動物では間脳視床下部領域が体内外の情報を収集・統合し摂食調節に重要な役割を演ずる中枢として機能すると考えられており、近年、摂食行動は視床下部を中心とす

る脳各領域に発現・分布する多数の神経ペプチド作動性ニューロン群の協調あるいは拮抗作用によって促進的あるいは抑制的に制御されていることが判明してきた。例えば、空腹時には、オレキシン（桜井武教授（金沢大学）らにより発見）、グレリン（児島将康教授（久留米大学）、寒川賢治所長（国立循環器病センター研究所）らにより発見）、神経ペプチド Y（立元一彦教授（東京女子医科大学）らにより発見）、メラニン凝集ホルモン（川内浩司教授（北里大学）らにより発見）などの摂食亢進性の神経ペプチド作動性ニューロン群が興奮して摂食行動を誘発する。一方、満腹時には、コルチコトロピン放出ホルモン、 α -黒色素胞刺激ホルモン、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（宮田篤郎教授（鹿児島大学）、有村章教授（チューレン大学）らにより発見）、血管作動性腸ポリペプチドなどの摂食を抑制する神経ペプチド作動性ニューロン群によって、摂食を抑制する。また、これらの神経ペプチド作動性ニューロン群は相互作用しながら、摂食行動を制御・最適化することも判ってきた。これらの神経ペプチド作動性ニューロン群は末梢器官（消化管・脂肪組織）由来の因子であるレプチン、グレリン、コレシストキニンあるいはアドレノメデュリン類等の影響を受けながら、摂食とそれに付随するエネルギー代謝を制御・最適化することも明らかになりつつある。さらには摂食行動を調節する神経ペプチドは情動といった高次脳機能や生殖機能にも深く影響を与える可能性が指摘され始めている。ラットやマウスなどのげっ歯類より得られたこれらの知見に対し、鳥類のニワトリにおける神経ペプチドによる摂食制御機構は、げっ歯類の機構とかなり異なっていることが見出されている。例えば、古瀬充宏教授（九州大学大学院）の研究グループによる研究成果によると、オレキシンとメラニン凝集ホルモンには摂食亢進効果は認められず、また、グレリンは摂食を強く抑制する。しかしながら、摂食行動の複雑な調節を司る脳神経機構の進化の過程における変遷については、全く判っていない。そこで、我々の研究グループは魚類の摂食制御機構の解明を目指し、諸々の生理学的知見の蓄積がありモデル動物として多用されているキンギョを使い神経ペプチドによる摂食行動の脳制御機構の解析を進めている。キンギョにおける摂食行動の脳制御機構、特に神経ペプチドによる制御の仕組みは、げっ歯類や鳥類と共通するハードウェアを利用しているが、詳細は異なっていることが徐々に明らかになってきた。我々のグループがキンギョより見出した興味深い知見を幾つか挙げる。

摂食抑制因子としてのメラニン凝集ホルモン

メラニン凝集ホルモンは、1983年に川内らの研究グループによってサケ科魚類より体色調節に関与する視床下部ペプチドとして初めて見出された。哺乳類の脳内にもメラニン凝集ホルモンの存在が証明されてきたものの、体色変化に関与するとの報告はない。ところが、神経ペプチドによる摂食行動の中枢性制御機構の存在やレプチンによる摂食抑制作用が注目されはじめた 1990年代にメラニン凝集ホルモンと肥満や病的な過剰摂食との密接な関係を示す報告がなされ、現在では、オレキシン、グレリンおよび神経ペプチド Y と同様に、摂食とエネルギー代謝のバランス維持に働く重要な神経ペプチドとして位置付けられるようになった。一方、魚類における体色調節以外の作用は永らく不明のままであった。そこで、我々の研究グループはメラニン凝集ホルモンの中枢作用の解析を進めた。するとメラニン凝集ホルモンはキンギョの摂食行動を顕著に抑える活性を示すことを見出した。メラニン凝集ホルモンは、キンギョでは摂食調節に関与する中枢因子として機能するものの、げっ歯類とは逆に摂食抑制作用を有する可能性が示唆された。さらにキンギョのメラニン凝集ホルモン受容体を高橋明義教授（北里大学）と斎藤祐見子教授（メラニン凝集ホルモン受容体の発見者、広島大学）らのグループと共に単離したところ、1型受容体と2型受容体を得ることができた。Flexstation による解析を進めているところであるが、哺乳類の1型・2型受容体と異なるリガンド応答性が示唆されつつある。

キンギョにおけるメラニン凝集ホルモンも含めた神経ペプチドによる摂食制御の作用機序の解析を進めたところ、げっ歯類の機構とは多々異なっていることが判った。例えば、キンギョにおいてグレリンは前駆体より 11 分子種ものバリエーションとして産生されることを見出したが、脳室内あるいは腹腔内投与したグレリンのシグナル伝達は、神経ペプチド Y の Y1 受容体アンタゴニストの前処置により消失したり、オレキシン 1 型受容体アンタゴニストの前処置によっても消失したりする。従って、キンギョにおいてグレリンは、中枢の神経ペプチド Y とオレキシンによる作用経路を介して摂食亢進作用を発揮することが示唆された。さらに、興味深いことに、オレキシンと神経ペプチド Y の摂食亢進作用は、お互いのアンタゴニスト投与で消失したり、オレキシンの作用はグレリン受容体の GHS 1a 型受容体アンタゴニストの前処置によりブロックされたりする。これらの実験結果の総合的な解釈は難しいが、これらの神経ペプチドは協調的な相互作用を通して摂食亢進作用を発揮する可能性が考えられる。一方、キンギョの摂食抑制作用のシグナル伝達はさらに複雑であることが判明してきた。例えば、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドによる摂食抑制作用について検討したところ、下垂体アデニル酸シ

クラーゼ活性化ポリペプチドによる抑制効果は、コルチコトロピン放出ホルモン1型・2型受容体の非選択的アンタゴニストにより消失するが、 α -黒色素胞刺激ホルモン受容体のひとつであるメラノコルチン4型受容体に対するアンタゴニストの投与では影響されないことが判った。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの摂食抑制作用は、コルチコトロピン放出ホルモン作動性ニューロンおよびコルチコトロピン放出ホルモン受容体経路を介する摂食抑制経路を通ることが示唆された。ニワトリもキンギョの作用機構と類似しているが、一方、げっ歯類では下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの摂食抑制作用は、メラノコルチン4型受容体経路を介することがごく最近示された。私たちの研究グループは、先ほど述べたとおり、キンギョではメラニン凝集ホルモンが摂食抑制を引き起こすことを明らかにしたが、その作用経路を探ったところ、興味深いことに下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの抑制作用経路の場合とは異なり、コルチコトロピン放出ホルモン受容体経路を通るのではなく、メラノコルチン4型受容体経路を経由することを見出し、キンギョにおけるメラニン凝集ホルモンの摂食制御機構は、げっ歯類の機構と大きく異なることが示唆された。キンギョにおいて、神経ペプチド間の相互作用における摂食亢進と摂食抑制の拮抗については、ほとんど研究が進んでいない。断片的な結果としては、メラニン凝集ホルモンは、グレリンと神経ペプチドYのmRNA発現と合成を強く抑えることが判り、メラニン凝集ホルモンはメラノコルチンシステムを介して、さらには摂食亢進性のグレリンと神経ペプチドYの新規合成を阻害しながら摂食抑制作用を発揮することが考えられた。

摂食行動に及ぼすジアゼパム結合阻害物質由来ペプチドと生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンの影響

我々は、摂食行動に影響を与える可能性が指摘されている神経ペプチドに関しても検討を加えている。例えば、ジアゼパム結合阻害物質と名付けられたポリペプチドは、ベンゾジアゼピン受容体（エンドゼピン受容体）シグナル伝達経路を介することによって様々な中枢性の影響、特にモチベーションや情動に影響を及ぼすことがげっ歯類において示されている。このポリペプチドより切り出される幾つかのペプチドはエンドゼピン受容体のインバースアゴニストとして作用する結果、不安行動の誘発を招き、また、摂食行動が抑えられる。キンギョにおいて、このペプチドは摂食行動を抑制するが、この摂食抑制経路は興味深いことに、げっ歯類と同様にこれまで既知のエンドゼピン受容体のひとつである中枢型エンドゼピン受容体（ γ -アミノ酪酸A型受容体複合体）を介するのではなく、新規の代謝型受容体（百日咳毒素感受性Gタンパク共役型受容体）を経ることが判った。今後、この受容体の実体解明や、どのような神経伝達経路を辿って摂食抑制作用が発揮されるのか、また、情動など高次脳機能との関係を解明する必要がある。

摂食と生殖は神経ペプチドによる制御を密接に受ける可能性が最近、指摘され始めている。例えば、オレキシンは直接的あるいは間接的に神経ペプチドY、コルチコトロピン放出ホルモンおよび β -エンドルフィンの神経伝達経路を介して生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンニューロンに影響を及ぼし、生殖腺の発達に関与することが報告されている。また、最近、ニワトリにおいて、筒井和義教授（早稲田大学）らのグループにより発見された生殖腺刺激ホルモン抑制ホルモンは摂食量を高めるとの報告がある。さらには、ジャコウネズミにおいて、性成熟したメスにニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンII（宮本薫教授（福井大学）らより発見）を投与すると性行動が誘発される一方で摂食行動が低下することも見出されており、性行動と摂食行動は相反して制御される可能性が示唆されている。そこで、キンギョにおいて、生殖内分泌系の調節や性行動への関与が強く示唆されているニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIによる摂食行動に及ぼす影響を探ったところ、ニワトリ型生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンIIの脳室内投与により摂食量は低下することを見出した。驚いたことに、この摂食抑制作用は、これまでの実験により確かめた摂食抑制性神経ペプチドの中で最も強い活性を示した（投与時のモル比）。また、この抑制作用は、キンギョの生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体であるGfAとGfBに非選択的な1型受容体アンタゴニストによって完全にブロックされるものの、コルチコトロピン放出ホルモンや α -黒色素胞刺激ホルモンによる神経伝達経路を介することはなく、これらの経路とは独立して摂食抑制作用を強く誘導することが判った。

おわりに

以上、基礎生物学的な立場より、特に高等動物ではない動物より見出されてきた興味深いペプチド作用について幾つか触れてみた。医学は人間のための応用生物学であるとするならば人間以外の生物における様々な生理現象を解明することにより、人間のための応用生物学にフィードバックすることが可能となるかもしれない。今回紹介したペプチド作用が今後の「創薬」のためのペプチド研究へのシーズとなることに期待したい。

略 歴

松田 恒平 (まつだ こうへい)

E-mail: kmatsuda@sci.u-toyama.ac.jp

URL: http://www.sci.u-toyama.ac.jp/bio/kmatsuda_study.html

1985年 富山大学理学部生物学科卒業

1987年 富山大学大学院理学研究科生物学専攻修士課程修了

1990年 早稲田大学大学院理工学研究科物理学及応用物理学専攻博士後期課程修了

1990年 日本学術振興会特別研究員 (PD)

1992年 昭和大学医学部 (第一解剖学教室) 助手

1993年 日本医科大学医学部 (薬理学教室) 助手

1995年 富山大学理学部 助手

2003年 富山大学理学部 助教授

2006年 富山大学大学院理工学研究部 助教授 (大学院部局化による配置転換)

2007年 富山大学大学院理工学研究部 教授

現在に至る

研究分野 :

比較神経内分泌学、動物生理学、機能神経形態学

所属学会 :

日本比較内分泌学会 (幹事、編集委員長)

(社) 日本動物学会

日本下垂体研究会 (評議員)

国際比較内分泌学会連合

REGPEP scientific committee