

脳で効く抗肥満薬の創製 2：メラニン凝集ホルモン（MCH）拮抗剤の抗肥満効果

松下 洋子、護守 晃、増子 聡、石原 あかね、金谷 章生

万有製薬 薬理研究所

ライフスタイルの欧米化に伴い、近年わが国においても肥満は生活習慣病のリスクファクターとして深刻な問題となっている。肥満症治療は食事療法、運動療法が基本であるが、治療効果を長期にわたり維持する点で困難が生じる場面も多く、新たな選択肢として抗肥満薬の開発が期待されている。

メラニン凝集ホルモン（Melanin concentrating hormone ; MCH）は哺乳類では視床下部に特異的に発現する神経ペプチドで、中枢性に摂食を促進することが知られている。我々はマウスの脳室内に MCH を慢性投与することにより、MCH が摂食促進のみならず、肥満を惹起し、エネルギー代謝にも関与することを明らかにした。このことから MCH が抗肥満薬のターゲットとなりうると考えられる。そのため、我々が見出した選択的なペプチド性 MCH 受容体拮抗剤を用いて、MCH 受容体拮抗剤の抗肥満薬としての有効性を検討した。

一般的にヒトの肥満は、遺伝子異常による先天性肥満より、高カロリー食や、老化に伴うエネルギー代謝の低下などによる後天性肥満が主であると考えられている。そのため、我々は MCH 受容体の創薬ターゲットとしての妥当性を評価するに当たり、後天性肥満モデルとして、ヒトの高カロリー食由来の肥満に近いとされる高脂肪食誘発肥満マウス、および女性閉経後のホルモン・バランスの変化に伴う肥満に近いとされる卵巣摘出誘発肥満マウスの 2 種を使用した。これらの肥満マウスに、ペプチド性 MCH 受容体拮抗剤を脳室内へ持続投与することにより、両肥満モデルにおいて摂餌量の減少を伴う顕著な体重増加抑制が認められた。さらに、肥満に由来する血液パラメーターの異常も改善された。以上より、MCH 受容体拮抗剤は抗肥満薬として有効であることが期待される。