

脳で効く抗肥満薬の創製 1：メラニン凝集ホルモン（MCH）と肥満

守屋 隆一、護守 晃、増子 聡、石原 あかね、金谷 章生
万有製薬 薬理研究所

肥満は「脂肪組織が過剰に蓄積した状態」と定義され、糖尿病・高血圧・高脂血症といった生活習慣病に大きな影響を及ぼすリスクファクターである。近年わが国においてもライフスタイルの欧米化に伴い、肥満者は増加の一途をたどっている。生活習慣病のもたらす医療的、経済的損失は膨大であり、その基盤となる肥満の解消は今日の重要な課題となっている。肥満の治療は食事療法と運動療法が基本となるが、治療が長期間にわたり困難を伴うことから、必ずしも十分な減量が維持できない場合が多い。そこで新たな治療の選択肢として、安全で効果的な抗肥満薬の開発が期待されている。

食欲調節・エネルギー代謝は脳内の様々な神経ペプチド・神経伝達物質によりコントロールされるが、特に視床下部における神経ペプチドが重要な役割を果たしていることが分かってきている。神経ペプチドの一つであるメラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; MCH) は、ほ乳類においては視床下部特異的に発現している。MCH は neuropeptide GE (NGE) 及び neuropeptide EI (NEI) を含む pre-pro-MCH (Pmch) として生成され、その後プロセシングされて MCH として分泌される。MCH をラットの脳室内に投与することにより摂食行動が惹起される。また、絶食及び肥満モデル動物において、視床下部における Pmch mRNA の発現が上昇することが報告されており、MCH が摂食・エネルギー代謝調節に関与することが示唆されている。さらに近年、Pmch 過剰発現マウスが過食を伴った肥満を呈することが報告された。しかしこのモデルでは、MCH と共に増加している NGE 及び NEI が何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられる。そこで我々は MCH を脳室内に急性・慢性に投与することにより、MCH の摂食・体重およびエネルギー代謝に対する影響を検討した。その結果 MCH は摂食のみならず、肥満・エネルギー代謝にも関与することが明らかとなり、MCH が優れた抗肥満薬のターゲットとなる可能性が示唆された。