

論文審査の要旨

報告番号	総研第 267 号	学位申請者	高木 恭仁子
審査委員	主査	桑木 共之	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	橋口 照人	副査 堀内 正久
	副査	八木 孝和	副査 米田 孝一

Anti-ghrelin immunogloblins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans.

(肥満者及び肥満マウスにおいて、抗グレリンイムノグロブリンはグレリン安定性とその摂食促進作用を調節する)

胃より産出されるペプチドホルモンであるアシルグレリン (以下グレリン) は、強力な摂食促進因子として知られている。しかし、過剰な食物摂取を継続することの多い肥満者のグレリン濃度は、健常者と同程度、もしくはより低い値を示す。近年健常者及び神経性摂食不振症者 (AN) において、抗グレリン抗体の存在が報告されているが、肥満との関連は明らかでない。そこで学位申請者らは、肥満者 14 例、AN 12 例、健常者 14 例の血漿を用いて、IgG 結合型グレリン及び IgG 非結合型グレリンによる積算グレリン量を測定し、また表面プラズモン共鳴原理を用いたバイオセンサー-BIAcore により、抗グレリン IgG の親和性を比較した。次に IgG を取り除いた血漿を用い、IgG によるグレリンの分解阻害能を検討した。さらに、グレリンによる摂食亢進に対する抗グレリン IgG の効果を検討するために、血漿より抽出した総 IgG とグレリンをラットに併用投与し、摂食行動解析を行った。肥満動物モデルを用いた検討では、肥満 *ob/ob* マウス及び正常マウスの抗グレリン IgG の親和性を測定し、IgG とグレリンを併用投与したマウスにおける摂食行動を評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 肥満者、AN、健常者のすべての血漿で、IgG 結合型グレリンの存在が明らかになった。積算グレリン量は、肥満者では健常者と比べ有意に高かった。
- 2) 肥満者の抗グレリン IgG は、健常者及び AN と比べて高親和性であった。
- 3) IgG を除去した血漿と比べて、IgG が存在する血漿ではグレリンの分解が抑制された。特に肥満者 IgG は健常者及び AN の IgG よりもグレリンの保護効率が高かった。
- 4) 肥満者 IgG はグレリンによる摂食促進作用を増強した。健常者及び AN ではいずれも増強作用は認められなかった。
- 5) 肥満 *ob/ob* マウスの抗グレリン IgG は、正常マウスと比べて高親和性であった。
- 6) 肥満 *ob/ob* マウス IgG は、グレリンによる摂食促進作用を増強した。正常マウス IgG では増強作用は認められなかった。

本研究は、抗グレリン IgG の存在とグレリンの摂食促進作用との関連を検討したものである。グレリンは血中で IgG 結合型と非結合型で存在し、健常者及び正常マウスと比べ、肥満者及び肥満マウスの持つ抗グレリン IgG は高親和性であった。また抗体が抗原の分解を阻害することで、その生理活性を増強することを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。