

脊椎動物のグレリン； 分布，受容体，放出調節機構および消化管運動に与える影響

北澤 多喜雄¹⁾・Shuangyi Zhang^{1,2)}・海谷 啓之^{3,4)}

Ghrelin in vertebrates;
distribution, receptor, release mechanism and regulation of gastrointestinal motility

Takio KITAZAWA¹⁾, Shuangyi ZHANG^{1,2)} and Hiroyuki KAIYA^{3,4)}
(Accepted 9 December 2022)

1. グレリンの発見

下垂体からの成長ホルモン (GH) 分泌が growth hormone releasing hormone (GHRH) により調節されていることは良く知られていたが、1970年代からオピオイド系の低分子ペプチドが弱いながらも GH 放出を誘起することが報告され、GH 放出促進因子 (growth hormone secretagogue, GHS) と呼ばれていた。オピオイドペプチドの構造を修飾した growth hormone-releasing peptide-6 (GHRP-6) は、強い GH 分泌促進作用を *in vitro* だけではなく *in vivo* でも示した (Bowers et al., 1980; 1984)。下垂体の GH 分泌細胞に対する GHRH と GHRP-6 の作用を比較すると、GHRH による分泌には細胞内 cyclic AMP の増加が、GHS による分泌には細胞内 Ca²⁺ の増加が関与していることが明らかにされ (Blake and Smith, 1991)、GHS は GHRH 受容体とは別の受容体に作用し、GH 分泌を促進すると考えられた。この GHS が作用する受容体は GHS receptor (GHS-R) と呼ばれ、発現クローニング法によって 1996 年にクローニングされたが、内因性リガンドは不明のままであった (Howard et al., 1996)。

GHS-R の内因性リガンドは下垂体からの GH 放出を誘起すると推察されたので、中枢神経を中心に候補物質が探索されたが成功には至らなかった。Kojima ら (1999) は、GHS-R の構造が消化管ペプチドであるモチリンの受容体と類似することからリガ

ンドが消化管に存在するのではないかと考え、ラット胃の抽出物を探索し 28 個のアミノ酸からなるペプチド、グレリンを発見した (Kojima et al., 1999)。このペプチドの構造的な特徴は第 3 位のアミノ酸残基 (セリン) が中鎖脂肪酸 (オクタン酸) により修飾されていることであり、このような脂肪酸修飾を受けた活性ペプチドは稀で、蜂毒のペプチドが知られているのみであった。

グレリンは、GHS-R に結合して GH 分泌を促進する活性物質として発見されたことから、当初は GH 放出に対する効果が注目されていたが、その後の研究により、GH 放出作用よりは弱いほかの下垂体ホルモン (プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン) の分泌刺激作用、食欲刺激作用 (摂食量増加作用)、飲水抑制作用、グルコース代謝調節作用、胃酸分泌促進作用、消化管運動促進作用、心血管保護作用、エネルギー代謝調節作用などが報告され、多くの生理作用を誘起する多機能な消化管ペプチドであることが明らかになった (Kojima and Kangawa, 2005; Peeters, 2005; Puzstai et al., 2008)。これら生理作用の多様性は、グレリンの作用点となる受容体がさまざまな組織に発現していることに起因している (Guan et al., 1997; Gnanapavan et al., 2002; Davenport et al., 2005)。

本総説では、グレリンの構造、分布、受容体および放出調節機構についてのこれまでの知見、また多岐にわたるグレリンの作用の中で、特に脊椎動物の

1) 酪農学園大学 獣医学群

School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan

2) 内モンゴル農業大学 獣医学部

College of Veterinary Medicine, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China

3) 国立循環器病研究センター研究所 生化学部

Department of Biochemistry, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka 564-8565, Japan

4) 株式会社グランソール免疫研究所 医薬探索研究開発部

Grandsoul Research Institute for Immunology, Inc., Uda, Nara 633-2221, Japan

表1 種々の脊椎動物で同定されているグレリンの構造

動物種	アミノ酸構造	アミノ酸数
哺乳類		
Human	GSSFLSPEHQ RVQQRKESKK PPAKLQPR	28
Pig	GSSFLSPEHQ KVQQRKESKK PAAKLKPR	28
Dog	GSSFLSPEHQ KLQQRKESKK PPAKLQPR	28
Rat/Mouse	GSSFLSPEHQ KAQQRKESKK PPAKLQPR	28
Guinea-pig	GASFPSPEHH SAQQRKESRK LPAKIQPR	28
Cattle	GSSFLSPEHQ KLQRKEAKKP SGRLKPR	27
Cat	GSSFLSPEHQ KVQRKESKK PPAKLQPR	27
Rabbit	GSSFLSPEHQ KAQRKDAKK PPARLQPR	27
House musk shrew (Suncus)	GSSFLSPEHQ KGPCKDPRKP PKLQPR	26
鳥類		
Chicken	GSSFLSPTYK NIQQQKDTRK PTARLH	26
Turkey	GSSFLSPAYK NIQQQKDTRK PTARLHPR	28
Duck	GSSFLSPEFK KIQQQNDPTK TTAKIH	26
Pheasant	GSSFLSPAYK NIQQQKDTRK PTGRLH	26
爬虫類		
Green anole	GSSFLSPEQP KMQQRKVSQK SVTKFH	26
Red-eared slider turtle	GSSFLSPEYQ NTQQRKDPKK HTKLN	25
両生類		
Bullfrog	GLTFLSPADM QKIAEROSQN KLRHGNMN	28
Tropical Clawed frog	GTSFLSPADL QKSSVKRPPR KLQHNEH	27
Japanese fire belly newt	GSSFLSPADL HKPQPRKPAR KIIPNNPQ	28
Sword-tailed newt	GSSFLSPADL HKPQPRKPAR KIIPNNPQ	28
硬骨魚類		
Zebrafish	GTSFLSPTQK PQGRRPPRVG	20
Goldfish	GTSFLSPAQK PQGRRPPRMG	20
Japanese eel	GSSFLSPSQR PQGKDKKPPR VG	22
Rainbow Trout	GSSFLSPSQK PQVRQGKGKP PRVG	24

3位のセリン（ウシガエル（アカガエル属）の場合はスレオニン）は主にオクタン酸またはデカン酸で修飾されている。アミノ酸配列は Kaiya et al. (2017), Kitazawa and Kaiya (2019), Zhang et al. (2020) を基に作成した。

胃腸管運動におよぼす影響に注目して比較生物学的見地から述べる。

2. グレリンの構造

現在、グレリンは軟骨魚類から哺乳類まで広く脊椎動物に存在することが報告されている。表1には、魚類、両生類、爬虫類、鳥類および哺乳類の代表的な動物種におけるグレリンのアミノ酸配列の一次構造を示した。いずれにおいてもN末端の第1位から7位までのアミノ酸配列（ヒトの場合、GSSFLSP）の相同性が非常に高く、特に1位のグリシン、3位のセリン（ウシガエル（アカガエル属）

はスレオニン）、4位のフェニルアラニン、6位のセリン、7位のプロリン残基は、表1に示した脊椎動物の中では共通している（Kojima and Kangawa, 2005, Kaiya et al., 2008; Kitazawa and Kaiya, 2019, 表1）。Matsumotoら（2001）は、グレリンの構造活性相関について受容体発現細胞の細胞内Ca²⁺増加作用を指標に検討し、グレリンの生物活性の発現には第3位セリンの脂肪酸修飾が不可欠なこと、その脂肪酸修飾を含むN末端の1-4位の構造が特に重要なこと（活性中心）、C末端構造にはグレリンとしての生物活性がないこと、第3位の脂肪酸修飾はオクタン酸（C8:0）以外にヘキサン酸（C6:0）や

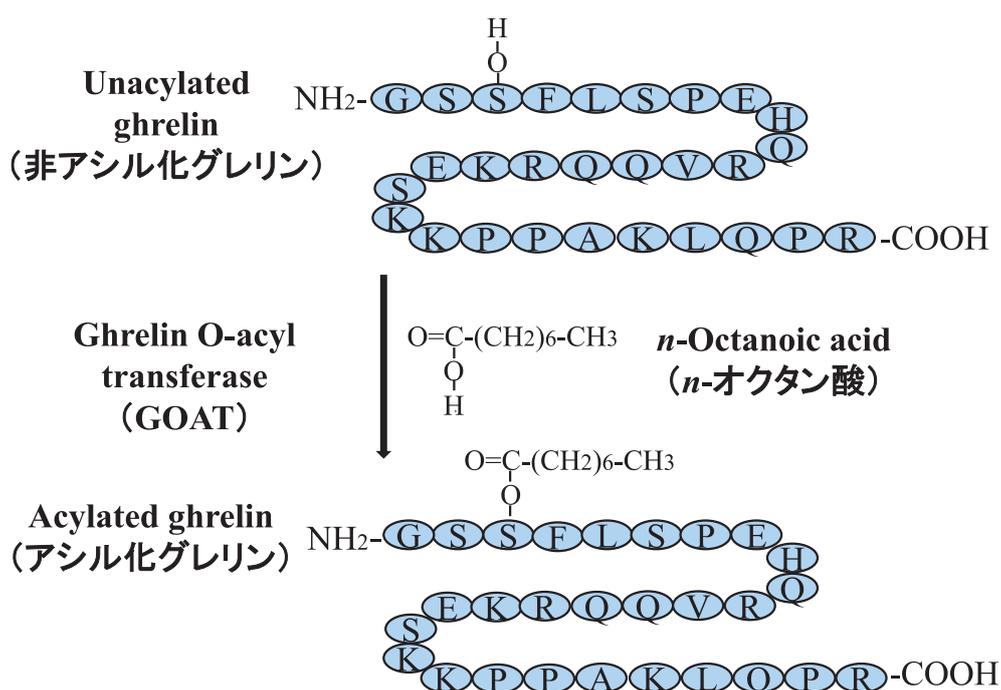


図1 非アシル化グレリンとアシル化グレリン (ヒト)

グレリン遺伝子が翻訳され生合成される非アシル化グレリンは共存する ghrelin O-acyltransferase (GOAT) により 3 位のセリンに脂肪酸 (多くの場合はオクタン酸) が付加されて活性型のアシル化グレリン (グレリン) となる。しかしながら、GOAT により非アシル化グレリンがすべてアシル化されるわけではなく、生体内ではアシル化グレリン (グレリン) と非アシル化グレリンが一定比率で存在している。

デカン酸 (C10:0) でもほぼ同等な活性を示すことを報告している (Matsumoto et al., 2001)。それゆえ、N 末端の構造が脊椎動物で共通するという事実は、グレリンの生物活性に重要な構造が進化の過程でも保存されてきたことを暗示している。

生体内には、上述のような 3 位が脂肪酸修飾を受けたグレリン (アシル化グレリン) のほかに、脂肪酸修飾がない非活性型のグレリン (非アシル化グレリン) が存在する (Hosoda et al., 2000a, b)。当初、非アシル化グレリンはグレリンの分解産物と考えられていたが、非アシル化グレリンに脂肪酸を付加する脂肪酸転移酵素 (ghrelin O-acyltransferase, GOAT) が 2008 年に発見され (Yang et al., 2008)、この酵素の発現がグレリンを産生する胃で高いことから、グレリンはグレリン遺伝子から非アシル化グレリンとして合成された後、GOAT により脂肪酸修飾を受け活性型のアシル化グレリンになると考えられるようになった (図 1)。しかしながら、生合成された非アシル化グレリンの全てに脂肪酸が付加されるわけではなく、生体内にはグレリンと非アシル化グレリンが一定の割合で混在する。最近の研究により非アシル化グレリンにも生物活性があることが示唆されている (Callaghan and Furness, 2014)、

このことについては後述の「グレリン受容体」の項目で述べる。

3. グレリンの生体内分布

最初、グレリンはラット胃粘膜に存在することが報告されたので (Kojima et al., 1999)、多くの動物種で消化管での存在が検討された。その結果、調べられた全ての脊椎動物種においてグレリンは、主として胃 (鳥類の場合は腺胃、無胃魚では腸管膨大部) で産生されることが明らかになった (Ariyasu et al., 2001; Kaiya et al., 2002, 2008; Kojima and Kangawa, 2005)。哺乳類の胃ではグレリンは噴門部よりも胃体部に多く、粘膜層にある内分泌細胞に存在していた。胃粘膜に存在する内分泌細胞としては、ヒスタミンを分泌する ECL 細胞、ソマトスタチンを分泌する D 細胞、セロトニンを分泌する EC 細胞が知られていたが、分泌顆粒の成分が不明であった X/A 様細胞がグレリンを含んでいることが明らかとなった (Date et al., 2000a; Ariyasu et al., 2001)。一方、胃から下部の消化管粘膜においてもグレリンは存在するが、その含量は十二指腸、小腸 (空腸、回腸)、大腸 (結腸、直腸) に向かうに従って順次減少していった (Date et al., 2000a)。

胃腸管以外にもグレリンとその受容体が膵臓に存在することが免疫組織化学的な検討から明らかにされている。グレリンとその受容体はランゲルハンス島の α 細胞に共発現し、グルカゴン放出を調節する (Chuang et al., 2011)。一方、インスリンを分泌する β 細胞にも受容体が存在することから、グレリンはパラクライン的に β 細胞にも作用してインスリン分泌も調節していると考えられる (Date et al., 2002b; Dezaki et al., 2004; Kageyama et al., 2005)。グレリンとインスリンの分泌調節には相互作用が認められ、インスリンがグレリン分泌に影響を与えることも報告されている (Kamegai et al., 2004)。これらの報告からグレリンは膵臓でインスリン、グルカゴン分泌を調節することでグルコース代謝に影響を与えられとされる。そのほか、グレリンは末梢組織では、肺、腎臓、心臓、胎盤、静脈などでも存在が認められている (Gnanapavan et al., 2002)。

グレリンは胃から分泌されて血流を介して標的器官まで運ばれるホルモンであることから血中動態についての研究も多い。血中にはグレリンと非アシル化グレリンのふたつの分子種が存在しているが、ヒト血漿ではグレリンが約 50 pg/ml、非アシル化グレリンが 150 pg/ml と報告されている (Goodyear et al., 2010)。すなわち、脂肪酸修飾がない非アシル化グレリンの方が活性型のグレリンよりも 3 倍血中濃度が高くなっている。このグレリンと非アシル化グレリン濃度の比率は動物種によって異なっており、イヌでは 1:4 (Yokoyama et al., 2005)、ラットやマウスでは 1:10 (Hosoda et al., 2000b; Janssen et al., 2011) と報告されている。多くの動物種で血中グレリン濃度は空腹期に増加して摂食により著明に低下するので、グレリンは空腹感を中枢神経に伝え食欲を刺激するホルモンとしても働くと考えられている (Kojima and Kangawa, 2005; Schmidt et al., 2006)。

グレリンおよびその受容体は中枢神経系にも存在している (Gnanapavan et al., 2002)。下垂体にはグレリンとその受容体の存在が証明され、生理的に GH 放出を調節していると考えられている (Kojima et al., 1999; Date et al., 2000b; Korbonits et al., 2001; Yamazaki et al., 2002; Kojima and Kangawa, 2005)。また、摂食を調節する視床下部の弓状核にはグレリン含有神経とその受容体が存在し摂食行動に影響を与える (Nakazato et al., 2001)。ほかに、視床や海馬などにもグレリン含有神経細胞が存在する (Gnanapavan et al., 2002)。胃から放出されるグレリンや静脈内注射したグレリン、いわゆる末梢グレリンは血液脳関門を通過することはできないが、著

明な摂食増加作用を示す。末梢グレリンの摂食増加作用は、迷走神経遮断や求心性知覚神経を破壊するカプサイシンで抑制されることから、末梢グレリンシグナルが迷走神経を介して孤束核に伝達され、介在神経を介して弓状核を興奮させた結果、誘起されと考えられている (Date et al., 2002a; Williams et al., 2003)。後述するが、迷走神経の求心性神経の終末にはグレリン受容体が存在することが明らかになっている (Sakata et al., 2003)。

4. グレリン受容体

グレリンの作用点となる受容体 (GHS-R) は 7 つの膜貫通領域を有する G-protein coupled receptor (GPCR) で、Gq/11 と共役し細胞内情報伝達物質として inositol-trisphosphate (IP3) とジアシルグリセロールを産生して細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させ GH 放出増加などの種々の生理的反応を誘起する。しかしながら、同じ遺伝子からできる受容体蛋白質の中には GHS-R の 1 番目から 5 番目までの膜貫通領域しか持たないためにグレリンによっても活性化されず受容体としての機能を示さない分子種が存在する。現在、グレリンにより興奮し生物活性を示す本来の受容体は GHS-R1a、生理的反応を誘起しない受容体は GHS-R1b と呼ばれている。GHS-R1b は、GHS-R1a の細胞膜への輸送や二量体を形成して GHS-R1a の活性発現を調節する機能を持つと考えられている (Kojima and Kangawa, 2005; Peeters 2005; Leung et al., 2007; Callaghan and Furness, 2014)。グレリンにより活性化される GHS-R1a は、グレリン受容体と呼ばれ、哺乳類や鳥類、魚類などの多くの脊椎動物で存在が確認されており、グレリンにより誘起される種々の生理反応の発現に関連している (Kaiya et al., 2013; 2014)。

グレリン受容体の生体内分布は放射性リガンドの結合実験またはグレリン受容体 mRNA の分布を明らかにすることから検討されている (Papotti et al., 2000; Gnanapavan et al., 2002)。ヒトにおける放射性リガンドの結合実験では、受容体が高密度に発現する部位として心筋、副腎、精巣、血管平滑筋および血管内皮が挙げられている。中密度発現部位としては肺、卵巣、肝臓、骨格筋および下垂体、低密度発現部位としては甲状腺、子宮および脂肪組織が報告されている。消化管や脾臓においては、放射性リガンドの結合部位はほとんど認められなかった (Papotti et al., 2000)。受容体遺伝子発現の解析でもほぼ同様な結果が得られている。グレリン受容体遺伝子は胃腸管にも発現するが、その発現量は胃幽門

表2 グレリンとモチリンの分子構造、分布、受容体および生理機能の比較

	グレリン (Ghrelin)	モチリン (Motilin)
発見	1999年, ラットおよびヒト胃抽出物, X/A 様細胞	1973年, ブタ十二指腸抽出物, モチリン細胞
構造	28アミノ酸ペプチド, 種々のアインフォームが存在 活性型は3位セリン (スレオニン) 残基が脂肪酸修飾 (非脂肪酸修飾型も存在) モチリンと36%のアミノ酸相同性	22アミノ酸ペプチド
分布	胃粘膜 (主存在部位), 中枢神経 (視床下部), 下垂体, 心臓, 脾臓, 副腎	十二指腸 (上部小腸) 粘膜 (主存在部位), 中枢神経 (小脳)
受容体	Growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a), グレリン受容体) Gq/11 とカップルし IP3 とジアシルグリセロール産生 モチリン受容体と52%の相同性 (膜貫通部位では86%) アインフォーム GHS-R1b が存在 (GHS-R1aのC末側第6膜貫通部位以降が欠損)	モチリン受容体 (GPR38) Gq/11 とカップルし IP3 とジアシルグリセロール産生
受容体分布	腸神経, 迷走神経終末, 中枢神経, 下垂体, 脾臓, 心臓, 腎臓, 副腎, 血管, 血管内皮	消化管平滑筋, 腸神経, 中枢神経, 血管内皮
生理機能	内分泌, 外分泌機能の調節 消化管機能調節 (収縮運動, 分泌, 粘膜のターンオーバー) 循環器機能調節 (心機能亢進, 血圧低下) 摂餌, 飲水の調節 高次脳機能 (学習) の調節 グルコース代謝やエネルギー代謝の調節 (飢餓時・冬眠時にエネルギーを蓄積) 造血細胞の増殖, 分化調節	消化管運動調節 (空腹期収縮の調節, 胃動脈血流調節) 空腹感の中枢への伝達 胆嚢収縮作用
備考	ほとんどの脊椎動物に存在する。	げっ歯類と無尾両生類(カエル)では存在が確認されていない。

部、十二指腸、空腸、回腸、結腸などの消化管では非常に少なく (Gnanapavan et al., 2002), この成績は放射性リガンド結合実験の結果と一致する。以上のことからグレリン受容体は生体内で広範囲の組織 (器官) に存在しているものの, その分布密度には著明な差があることが明らかになっている。

グレリン受容体の系統樹解析から相同性が高いいくつかの受容体群 (モチリン, ニューロメジン U, ニューロテンシン受容体) の存在が示され, ファミリーを形成していることが明らかになった (Mckee et al., 1997; Smith et al., 2001)。これら受容体の内因性リガンドはすべて消化管運動を制御するペプチドであり, ほかに多彩な生理作用を示す。中でも, グレリン受容体とグレリン類似ペプチドであるモチリンの受容体は高い相同性を示す。ヒトでモチリン受容体とグレリン受容体の相同性を比較すると, 受容体全体では 52%, 膜貫通部位では 86% であり, 受容体遺伝子は同じ起源を有すると考えられている (Asakawa et al., 2001; Peeters, 2005) (表 2)。しかしながら, モチリンがグレリン様作用, グレリンがモチリン様作用を誘起することはできない (Asakawa et al., 2001; Depoortere et al., 2003; Kitazawa and Kaiya, 2021)。モチリン, グレリンいずれにおいても生物活性発現には N 末端側のアミノ酸構造が重要であるが, N 末端から 10 位アミノ酸までの比較では, 両ペプチド間の相同性はわずか 20% に過ぎない。そのため, グレリンがモチリン受容体に作用すること, モチリンがグレリン受容体に作用することはできないと推察される (Kitazawa and Kaiya, 2019; 2021)。

グレリンにより誘起される反応にグレリン受容体が関与しているかを薬理的に証明するには以下の 2 点を満たすことが必要である。ひとつはグレリンで誘起される反応が非アシル化グレリンでは認められないこと, もうひとつはグレリン受容体遮断薬によりグレリン誘発性反応が抑制されることである。代表的な遮断薬である D-Lys³-GHRP-6 は, グレリン受容体作動薬である GHRP-6 (L-His_D-Trp_L-Ala_L-Trp_D-Phe_L-Lys-NH₂) の 3 番目のアミノ酸を L-Ala から D-Lys に置換したもので (L-His_D-Trp_[D-Lys]_L-Trp_D-Ph_L-Lys-NH₂), 作動薬としての活性が消失し遮断薬としての活性を示す (Patel et al., 2012)。

グレリンと非アシル化グレリンの作用比較において, 脂肪細胞の脂肪蓄積作用, 破骨細胞の分化, 心保護作用や血管内皮細胞の分化などでは, グレリンでも非アシル化グレリンでも作用が認められる場

合, グレリンでは作用が認められないが非アシル化グレリンでは作用が認められる場合が報告されている (Callaghan and Furness, 2014)。これらの事実は, グレリンは作用できるが非アシル化グレリンが作用できない本来のグレリン受容体 (GHS-R1a) のほかに, グレリンも非アシル化グレリンも作用できるグレリン受容体様受容体 (ghrelin receptor-like receptor) と非アシル化グレリンは作用できるが, グレリンは作用できない非アシル化グレリン受容体が存在する可能性を示唆している (Callaghan and Furness, 2014)。しかしながら, 現在, 遺伝子および蛋白質レベルで同定されているのはグレリン受容体のみであり, その存在が予想される 2 つの受容体については今後さらなる検討が必要である。

5. グレリンの放出調節機構

グレリン分泌調節の最も重要なファクターに摂食がある。血中グレリン濃度は空腹時に上昇し摂食後に減少する (Tschöp et al., 2001; Schmidt et al., 2006)。空腹や満腹のシグナルがどのようにグレリン分泌を調節しているのかは完全には解明されていないが, ヒトではグルコース, 炭水化物, 脂肪および脂肪酸の摂取によりグレリン分泌は抑制されるが, タンパク質摂取ではグレリン分泌は増加することが明らかになっている (Erdmann et al., 2003; Kojima and Kangawa, 2005)。摂食により胃が機械的に伸展したことでグレリン分泌が抑制される可能性も考えられたが, 液体によって胃を拡張させても血中グレリン濃度は変化しないことから, 摂食による胃の単なる伸展刺激ではグレリン分泌は変化しないと推察されている (Erdmann et al., 2003)。すなわち, 摂食による血液中グレリン濃度の低下は, グルコースや脂肪などの栄養素により胃粘膜からのグレリン分泌が抑制されたことに起因すると考えられる。一方, Janssen ら (2011) は, 食物の栄養素ではなく味覚成分によりグレリン分泌が影響を受ける可能性を報告した。味覚受容体は舌だけでなく胃粘膜にも存在し, 特に苦み受容体の興奮がグレリン分泌を強く刺激することがわかっている (Janssen et al., 2011)。

生理活性物質のグレリン分泌におよぼす影響の解析では, 血液中のグレリン濃度が交感神経系の伝達物質であるノルアドレナリン, アドレナリンにより増大することが明らかになっている (de la Cour et al., 2007)。一方, 副交感神経系の伝達物質であるアセチルコリンの作用では, 分泌に影響を与えない (de la Cour et al., 2007), 分泌を促進する (Maier et

al., 2004) と異なる成績が報告されている。アセチルコリンがグレリン分泌に影響を与えない／促進するという結果は、いずれにせよグレリン分泌が自律神経により2重拮抗調節を受けていないことを示唆している。ほかに、ソマトスタチンにより分泌が低下すること、セロトニン、ヒスタミン、血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal peptide)、サブスタンスP、ニューロペプチドY、ガストリンおよびコレシストキニンがグレリン分泌には影響を与えないことが報告されている (de la Cour et al., 2007)。ソマトスタチンは膵臓の δ 細胞にも存在しているので、膵島に存在するグレリン含有細胞からの分泌を調節している可能性がある。また、興味あることにグレリンは交感神経系の活性化を引き起こすと考えられるストレス負荷によっても分泌され、抗ストレス作用を示す (Abizaid, 2019)。ヒトでは、ストレスにより過食になる事例があるが、この摂食量の増加にストレス—交感神経—グレリン系が関与している可能性がある。すなわち、動物はストレスに対抗して身を守るために生体内にエネルギーを蓄えることを目的としグレリンが分泌され摂食量が増加すると考えられている (Abizaid, 2019)。

6. グレリンの消化管運動亢進作用

これまで述べてきたように、グレリンは様々な生理機能に関与しているが、その中のひとつに胃腸管運動の亢進がある。この章ではグレリンによる消化管運動亢進作用について、動物種ごとにまとめて述べる。

6.1. 哺乳類

イヌやヒトでは意識下で消化管運動が測定され、空腹期と食後期では消化管運動パターンが異なることが知られている。すなわち、胃腸管腔内に食物が存在しない空腹期においても胃腸管は90-150分の周期で規則的に収縮と弛緩（静止）を繰り返す。この収縮は胃幽門部が発生源となり下部小腸に順次伝播していくので、空腹期伝播性収縮 (interdigestive migrating motor complex, MMC) と呼ばれている。MMCはその運動パターンにより3相 (phase I, phase II, phase III) に分類される。すなわち、phase Iは運動が全く起きない静止相、phase IIでは不規則な大きさの収縮が誘起され、phase IIIでは最大張力の収縮が連続して、その後収縮は消失しphase Iに移行する (Itoh et al., 1976; 1982; Vantrappen et al., 1979; Itoh, 1997; Ogawa et al., 2012)。イヌやヒトではグレリン類似ペプチドであるモチリンが、

このMMC phase III収縮のmediatorであることが明らかになっている。その証拠としては、モチリンをphase I期に適用するとphase III様収縮が誘起されること、血中モチリン濃度のピークに同期してphase III収縮が発現すること、phase III収縮がモチリン受容体遮断薬で消失することが挙げられる (Itoh et al., 1976, 1978, 1982; Vantrappen et al., 1979; Itoh, 1997; Ozaki et al., 2009; Ogawa et al., 2012)。グレリンとその受容体の構造がモチリン、モチリン受容体と類似し、グレリンが胃粘膜に存在する消化管ペプチドであることから、グレリンの消化管運動におよぼす影響が注目され、主としてげっ歯類、ヒト、イヌおよびスナグスで作用が検討されている。

6.1.1. げっ歯類

グレリンがラット胃で最初に同定されたことから (Kojima et al., 1999)、グレリンの胃腸管運動に対する作用の検討は先ずラットで行われた。Masudaら (2000) は、麻酔下ラットの胃運動をバルーン法で測定し、用量依存性に運動亢進が誘起されることを明らかにした。胃運動亢進作用はアトロピンおよび迷走神経切断により抑制されることからグレリンは迷走神経興奮を介し胃運動を亢進すると考えられた (Masuda et al., 2000)。Fukudaら (2004) は、ラットを用いた *in vivo* 実験でグレリンが濃度依存性に胃排出と腸管輸送能を亢進すること、この作用がアトロピンとカプサイシン処理により抑制されることを明らかにし、迷走神経求心路とコリン作動性神経 (迷走—迷走神経反射経路) が運動亢進に関与することを示した。また、摘出標本を用いた *in vitro* の解析も行い、グレリンが胃条片の自発収縮に影響を与えることなく電気刺激誘発性収縮を増大することを報告している (Fukuda et al., 2004)。一方、Fujinoら (2003) は、意識下ラットの胃腸管運動測定を行い、グレリンの脳室内適用でも胃運動の亢進が起き、この亢進作用が迷走神経の遮断で抑制されることを報告し、中枢神経に存在するグレリンシステムが遠心性迷走神経を介し胃腸管運動を調節する可能性を示した。グレリンの胃腸管運動亢進作用は、その後、マウスおよびモルモットにおいても報告された (Kitazawa et al., 2005; Nakamura et al., 2010)。このようにげっ歯類での検討では、グレリンの消化管運動亢進作用がアトロピン処置、知覚神経を破壊するカプサイシン処置や迷走神経切断により抑制されることから、グレリンは迷走神経終末を興奮させ、迷走—迷走神経反射経路を活性化し、迷走神経遠心路 (副交感神経) を介して胃腸管運動を亢進すると考

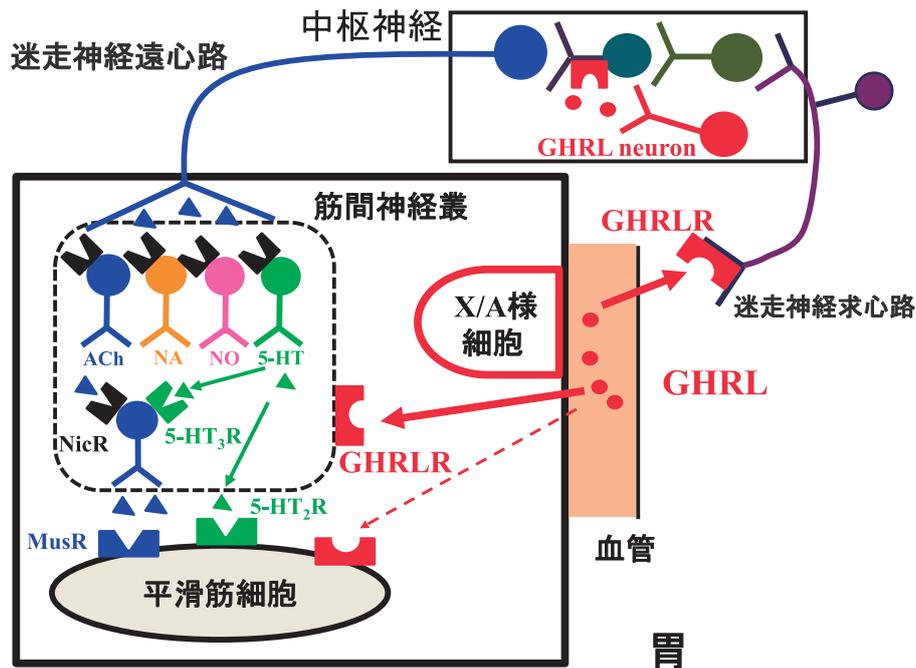


図2 グレリンの消化管運動亢進作用の機序

グレリン (GHRL, 赤丸) は胃粘膜の X/A 様細胞で合成され血液中に放出されるホルモンである。グレリンは迷走神経の一次知覚神経終末や胃腸筋間神経叢に存在するグレリン受容体 (GHRLR, 赤ブロック) に作用して胃腸管運動を亢進させる。通常状態では、迷走-迷走神経反射を介する運動亢進経路が主であり、筋間神経叢を介する運動亢進経路は迷走神経遮断時や摘出胃腸管標本で観察される。いずれの経路によっても筋間神経叢内の腸神経系が興奮するが、神経叢内のネットワークは複雑でありニコチン受容体 (NicR, 黒ブロック)、コリン作動性 (青色)、アドレナリン作動性 (橙色)、セロトニン作動性 (緑)、NO 作動性神経 (桃色) などが関与し (順序は不明)、最終的にはコリン作動性神経から放出されるアセチルコリン (ACh, 青三角) が平滑筋上のムスカリン受容体 (MusR, 青ブロック) に作用して収縮を誘起する。セロトニン作動性神経から放出されるセロトニン (緑三角) は、腸神経上の 5-HT₃ 受容体や平滑筋上の 5-HT₂ 受容体 (緑ブロック) を興奮させ収縮を誘起する。グレリンが平滑筋上のグレリン受容体に作用する可能性 (赤破線) も鳥類、両生類では認められているが、哺乳類では平滑筋上にグレリン受容体は存在しないとされている。脳室内に適用したグレリンが胃腸管運動を亢進することから、中枢神経に存在するグレリン神経、グレリン受容体の興奮も迷走神経遠心路を介して胃腸管運動を亢進する可能性がある。図は Kitazawa and Kaiya (2019) を改変している。

えられている (Fujino et al., 2003; Fukuda et al., 2004; Nakamura et al., 2010)。実際、グレリン受容体が Nodose ganglion (節上神経節) で産生されて迷走神経終末に運ばれ、その終末で機能することが形態学的、分子生物学的な検討より明らかになっている (Date et al., 2002a; Sakata et al., 2003)。しかし、グレリンが意識下ラットで迷走神経遮断後も消化管運動を亢進すること、またラット、マウスの摘出消化管標本でもグレリンにより胃腸管収縮亢進作用が誘起され、この作用がアトロピンで遮断されることから、胃腸管の筋間神経叢にもグレリン受容体が存在し、消化管運動亢進に関与することが示唆されている (Fujino et al., 2003; Edholm et al., 2004; Kitazawa et al., 2005)。グレリン受容体分布の免疫組織化学的検討からもグレリン受容体が平滑筋上には存在せず、腸神経に存在することが明らかになっており、腸神経がグレリンの作用点のひとつである

ことが支持されている (Dass et al., 2003)。図 2 にはグレリンによる運動亢進作用の機序を示した。げっ歯類でグレリンによる消化管運動亢進作用には、中枢神経—迷走神経経路、迷走—迷走神経反射経路、胃腸管の内在性神経経路の 3 種類が関与している (平滑筋への直接作用の経路もあるが哺乳類では認められない)。

ラット、マウスなどのげっ歯類において胃腸管運動を意識下で測定すると、イヌ、ヒトでの報告と類似し、空腹期には空腹期収縮 (運動)、食後期には食後期収縮 (運動) が観察される。空腹期収縮の発現周期はヒトやイヌに比べて短い (15-20 分)、phase I から phase III までの 3 相からなり、摂食により食後期収縮に移行する (Ariga et al., 2007; Zheng et al., 2009)。モチリンおよびその受容体は、げっ歯類には発現していないので (He et al., 2011; Sanger et al., 2011)、モチリンがこの空腹期運動に

関与している可能性は極めて低いと考えられる。実際に、Depoortereら(2005)は、モチリンがラットでは胃腸管運動に影響を与えないことを *in vivo*, *in vitro* 実験で確認している (Depoortere et al., 2005)。Arigaら(2007)とZhengら(2009)は、それぞれラットとマウスにおいて空腹期に誘起される MMC の頻度がグレリンで増加し、受容体遮断薬の D-Lys³-GHRP-6 により減弱することを報告している (Ariga et al., 2007; Zheng et al., 2009)。ラットやマウスでは MMC 発現周期と血中グレリン濃度の関係はまだ明らかにされていないが、上記の実験成績は、げっ歯類では胃の MMC の発現にグレリンが生理的な役割を果たしていることを示しており、モチリンが欠損しているげっ歯類では類似ペプチドであるグレリンが空腹期収縮の調節因子として働いていると考えられる。

モルモットもげっ歯類に属する実験小動物であるが、興味深いことに同定されたグレリンはユニークな配列を示した (Okuhara et al., 2018)。表 1 において N 末端 10 位までのアミノ酸配列はモルモットを除く哺乳類では全て GSSFLSPEHQ と共通しているが、モルモットグレリンでは GASFPSPEHH と 2, 5, 10 位のアミノ酸が異なっていた。消化管収縮に対する影響では、ラットグレリンは *in vitro* では胃腸管条片の収縮を誘起しなかったが、*in vivo* (麻酔下) では胃運動亢進作用を示した (Nakamura et al., 2010; Kitazawa et al., 2011)。同定したモルモットグレリンの作用は *in vitro* でのみ検討されており、ラットグレリンと同様に胃腸管条片の収縮にはまったく影響を与えなかった (Okuhara et al., 2018)。今後、意識下モルモットの胃腸管運動を測定し、グレリン適用の影響および胃運動調節への関与の有無を検討していく必要がある。

6.1.2. イヌ

モチリン発見以来、消化管運動に与えるモチリンの影響の *in vivo* 解析は主にイヌで行われており、胃幽門部が高いモチリン感受性を示すことが報告されていた (Itoh et al., 1976)。グレリンはモチリン類似ペプチドであることから、グレリンの作用もイヌにおいて検討されるようになった。Ohnoら(2006)は、意識下イヌを用い、グレリンは GH 分泌を刺激するが、消化管運動や胃排出能に影響を与えないことが報告している (Ohno et al., 2006)。Kudohら(2009)は、グレリン受容体作動薬である GHRP-2 を用いた検討で、GHRP-2 によりイヌ消化管運動は亢進せずむしろ減弱することを明らかにした

(Kudoh et al., 2009)。Ogawaら(2012)は、胃腸管運動と血中グレリン、モチリン濃度を同時測定し興味ある結果を得ている。これまでの報告 (Itoh et al., 1976; 1978) に一致しモチリン濃度は MMC の phase III の発現に同期してピークを示し、phase I では低値を示したが、血中グレリン濃度はモチリンとは逆の周期で増減を繰り返していた。すなわち、グレリン濃度はモチリン濃度が低い phase I では高値を示し、モチリン濃度が高い phase III では低値を示していた。また、MMC の phase III 収縮発現時にグレリンを適用すると血中モチリン濃度が直ちに低下し phase III 収縮は減弱した。このことは、グレリンがモチリン分泌を減弱することにより胃腸管運動を抑制することを示している。すなわち、類似ペプチドでありながらモチリンとグレリンはイヌ胃腸管運動に対しては相反する反応を誘起することが明らかになった (Ogawa et al., 2012)。後述するようにグレリンとモチリンの相互作用は、ほかにunksでも検討されているが相反する作用が認められる動物種はいまのところイヌだけである。

6.1.3. ヒト

ヒトにおいても血中モチリン濃度が周期的に増減し、そのピークに同期し胃 MMC の phase III 収縮が発現することが明らかになってきたが (Vantrappen et al., 1979; Itoh et al., 1982)、グレリンによっても胃に phase III 様収縮が誘起されることが報告されている。この時に血中モチリン濃度は変化しないので、グレリンはモチリンを放出させるのではなく、それ自身が胃腸管運動を亢進すると考えられている (Tack et al., 2006)。収縮作用は摘出ヒト胃腸管標本では認められなかったため、グレリンは迷走神経を介するか、腸神経に作用して収縮を誘起すると考えられている (Dass et al., 2003)。Delooseら(2015)は、ヒトで胃 phase III 収縮の発現前と発現後の血中グレリン濃度とモチリン濃度を測定し、モチリンは phase III 発現中に顕著に増加するものの、グレリン濃度は MMC の相 (phase) とは関係なくほぼ一定の値を示すことを報告している (Deloose et al., 2015)。また、この時のヒト血中のグレリン濃度 (40-50 pg/ml) は、Tackら(2006)がグレリンの胃腸管運動亢進作用を観察した時の血中濃度 (1,200pg/ml) に比べて明らかに低値であった (Deloose et al., 2015)。このことは、グレリンは胃運動を亢進するものの、その作用は薬理的濃度での反応であり、生理学的濃度のグレリンでは消化管運動はほとんど亢進されず、胃の MMC パターンにも

影響を与えないと考えられた。ヒトで生理的濃度のグレリンは種々の生理機能を担っていると考えられるが、少なくとも胃運動の調節因子ではないと推察される。

6.1.4. スンクス (house musk shrew)

前述のように、げっ歯類の胃腸管がモチリンには非感受性であり生理学・薬理学的研究に使用できなかったことから（モチリン関連の研究が進まなかった要因）、ほかの実験小動物の探索が行われていた。その中で注目されたのがスンクスである。スンクスは、げっ歯目ではなく食虫目に属し、モチリンとその受容体、グレリンとその受容体が存在している (Ishida et al., 2009; Tsutsui et al., 2009; Suzuki et al., 2012)。また、スンクスではイヌやヒトで報告されているように空腹期と食後期では胃の運動パターンが異なっており、空腹期では3相からなるMMCが認められる (Sakahara et al., 2010)。スンクス胃運動におよぼすグレリンの作用は *in vitro*, *in vivo* で検討されている。摘出スンクス胃標本はグレリン自体では収縮しないが、収縮を起こさない濃度 (0.1 nM) のモチリンが存在すると 0.1-100 nM のグレリンで濃度依存的な収縮運動が誘起された。この収縮作用はテトロドトキシン、ヘキサメトニウム、 α アドレナリン受容体遮断薬、セロトニン3受容体遮断薬で抑制され、NO合成酵素阻害薬で増大することから、コリン作動性、アドレナリン作動性、セロトニン作動性、NO作動性の腸神経が関与する経路が興奮した結果生じると考えられた。また、スンクス胃標本はモチリン (1-100 nM) によって収縮するが、100 nM グレリン存在下では低濃度のモチリン (0.1 nM) から収縮が誘起され、濃度反応曲線は低濃度側にシフトした (感受性の増大)。これらの成績は、*in vitro* 標本でグレリンとモチリン間に相互作用があることを示しているが、同様なグレリンとモチリンの相互作用は、*in vivo* 実験においても認められた (Mondal et al., 2012; 2013)。この相互作用の機序も解析されており、通常状態ではグレリンによる収縮発現経路はGABA作動性抑制性腸神経により抑制されているが、モチリンがこの抑制を解除することによりグレリンによる収縮が誘起されると考えられている (Kuroda et al., 2015)。加えて、モチリン存在下で生じるグレリンによる胃収縮は胃粘膜を除去することにより減弱するので、粘膜に存在するIPANs (intrinsic primary afferent neurons) がモチリンとグレリンの相互収縮に重要な役割を担っていると推察されている (Mondal et al., 2013)。

意識下スンクスを用いた *in vivo* 実験では空腹期に3相 (phase I, phase II および phase III) からなるMMCが誘起されるが、このMMCの発生機序を明らかにするためにグレリン、モチリンそしてそれぞれの受容体遮断薬の作用が検討されている (Mondal et al., 2012; Kuroda et al., 2015)。まず phase I の時期にグレリンを適用すると phase I 前半部では収縮が誘起されなかったが、後半部では phase II 様の収縮が誘起された。次に phase II が始まった時期にグレリンを適用すると phase II 収縮の増大が観察された。グレリンの phase II 収縮増大作用は、迷走神経遮断により消失したので増大作用には迷走神経支配が必須と考えられた。また、グレリン受容体遮断薬は phase II 収縮を抑制し、phase III 収縮発現までの時間を延長させた。一方、モチリン受容体遮断薬処置は phase II 収縮には影響を与えなかったが、グレリン受容体遮断薬処置同様に phase III 収縮発現までの時間を延長させた。Phase III 収縮はモチリンおよびグレリンいずれの受容体遮断薬によっても減弱した (Mondal et al., 2012)。モチリンの作用については、phase I 時にモチリンを適用すると phase III 様収縮が誘起されるが、この収縮はモチリンおよびグレリンいずれの受容体遮断薬でも抑制された。Phase II 発現時にモチリンを適用すると phase III 様の収縮が誘起され、この収縮もモチリン、グレリンいずれの受容体遮断薬によっても強く抑制された (Kuroda et al., 2015)。これら *in vivo* の成績と、モチリンとグレリンの相互作用を *in vitro* で検討した成績 (Mondal et al., 2013) を合わせて考えると、phase I 時は血中グレリンおよびモチリンはいずれも低濃度で胃収縮は発現しないが、phase II になるとまずグレリン濃度が上昇しベースにあるモチリンとの相互作用によりグレリン主体の phase II 収縮が誘起される。Phase III ではモチリン濃度も上昇し、グレリンとの相互作用で強い収縮が誘起されると考えられる。すなわち、スンクスでは phase II 収縮発現には主としてグレリンが、phase III 収縮の発現にはグレリンとモチリンの両方が関与し、相互作用により胃内容物を小腸に輸送できるような強収縮が起きると考えられた (Takemi et al., 2017)。この仮説を証明するには、血液中グレリン、モチリン動態と胃運動を同時に測定することが必要であるが、スンクスでは経時的な採血が難しいためにこのような検討はまだ行われていない。いずれにせよスンクスは、現在、グレリンおよびモチリンの研究において重要なモデル動物と言えるだろう。

6.1.5. ウサギ

ウサギは十二指腸がモチリン研究に広く使われている動物種であるが、グレリンの作用を検討した報告は少ない。Depoortereら(2003)は、ウサギ胃にグレリン受容体遺伝子が存在するものの、グレリンは(10 μ M)、非刺激胃条片の収縮活性および電気刺激胃条片の誘発性収縮には影響を与えなかったことを報告している(*in vitro* 実験)。また、彼らはグレリンがモチリン受容体に作用する可能性をウサギ胃膜標本での標識モチリン結合実験で検討しているが、グレリンは10 μ M以上の高濃度でもわずかにモチリン結合を減弱させたただけであった。それゆえ、生理学・薬理的濃度(通常1 μ M)のグレリンはモチリン受容体には結合しないと結論している(Depoortere et al., 2003)。また、モチリンが高感受性に作用する十二指腸標本でもグレリンによる収縮作用は認められなかった(未発表成績)。これらの成績は、グレリンがウサギでは胃腸管運動の調節因子として働いていない可能性を示している。しかし、スunksやげっ歯類ではグレリンが迷走-迷走神経を介する反射経路や中枢神経に作用して胃運動を亢進することも示されているので(Fujino et al., 2003; Fukuda et al., 2004; Nakamura et al., 2010; Takemi et al., 2017)、今後、*in vivo* 実験系でグレリンのウサギ消化管運動に与える影響、消化管運動と血中グレリン濃度との関係を調べる必要がある。

6.2. 非哺乳類

6.2.1. 鳥類

非哺乳類でグレリンが最初に同定されたのはニワトリである(Kaiya et al., 2002)。ニワトリグレリンは26個のアミノ酸からなるペプチドであったが、3位のセリンは哺乳類と同様に脂肪酸修飾を受けていた。ニワトリグレリンとヒトグレリンの26位までの構造を比較すると相同性は54%であり、活性に重要なN末端10位までの相同性は70%、N末端7位までの配列は哺乳類と完全に一致していた(表1)。ニワトリグレリンはニワトリにおいても*in vivo*, *in vitro*でGH放出を促進するほか、コルチコステロイド分泌を著明に増加させた(Kaiya et al., 2002)。

ニワトリ消化管運動におよぼすグレリンの作用は、主として摘出標本を用いて*in vitro*で検討されている。ニワトリグレリンは、そ嚢、腺胃および結腸に収縮を誘起したが、食道、小腸(十二指腸、空腸、回腸)では著明な収縮を起こさなかった。腺胃

での収縮はアトロピン、テトロドトキシン感受性であったが、そ嚢での収縮はアトロピン、テトロドトキシン非感受性であった。加えて腺胃標本における電気刺激誘発性収縮(コリン作動性神経関与)はニワトリグレリン処置で著明に増大した(Kitazawa et al., 2007)。これらのことは、グレリンの作用点(受容体)が、そ嚢では平滑筋上に、腺胃では腸神経上に存在することを示唆している。消化管平滑筋上にグレリン受容体が存在することは哺乳類では認められていない特徴であった(図2)。ニワトリ胃腸管各部位でグレリン受容体遺伝子の発現レベルを比較してみると収縮が認められたそ嚢、腺胃および結腸での遺伝子発現量が高く、収縮が起きない小腸では低かった(Kitazawa et al., 2009)。グレリンによる収縮がほかの鳥類でも認められるか否かをウズラとキジで検討したが、いずれの種においてもニワトリグレリンおよびウズラグレリンで著明な消化管(そ嚢、腺胃)収縮は起きなかった(Kitazawa et al., 2009; Zhang et al., 2020)。ウズラにおいてグレリン受容体遺伝子の発現量を検討したところ、ニワトリとほぼ同量の遺伝子が同様に胃腸管部位に依存し発現(そ嚢、腺胃および結腸が高く、小腸が低い)していることがわかった(Kitazawa et al., 2009)。このことから、少なくともニワトリとウズラの間では、受容体発現量の差がグレリン誘発性反応の種差の要因ではないことがわかる。受容体発現量ではなく、発現している部位(筋層、神経、粘膜など)に種差があり、キジやウズラでは収縮に関係しない粘膜、腺組織または血管組織に受容体が発現しているのかもしれない。消化管壁内の受容体発現部位の解析には、今後、免疫組織化学や*in situ* hybridizationによる検討が必要である。

グレリンの消化管収縮に与える影響の解析より、鳥類はグレリン感受性の種(ニワトリ)と非感受性の種(ウズラ、キジ)に分けられることが明らかになった。しかし、いずれの種の胃腸管においても類似ペプチドであるモチリンでは収縮が著明に発現した(Kitazawa and Kaiya, 2021)。このことは、モチリンは鳥類でも普遍的に消化管収縮調節物質として機能しているが、グレリンの作用には種差が見られることを示している。ニワトリ、キジ、ウズラは極めて近縁の動物種(キジ目キジ科)なので、近縁の動物種間でもグレリンの作用には差があることが示されたことになるが、今後、グレリン、モチリンの鳥類での生理的役割を明らかにするには、この3種とは別の鳥類(ハト、ダチョウ、カモなど)を用いての検討も必要であろう。最近、グレリンが鳥の渡

りや *sotpover* (中途休養) に関係があるという報告がなされている。膨大なエネルギー消費を伴う鳥類の渡り行動においてグレリンがエネルギーの消費や供給、さらには出発のタイミングを調節しているようである (Goymann et al., 2017)。

6.2.2. 爬虫類

爬虫類でもグレリンとその受容体が同定されているが (Kitazawa and Kaiya, 2019), 胃腸管収縮に関する作用は検討されていない。これはモチリンでも同様である。爬虫類は、ワニ類, カメ類, トカゲ類, ヘビ類などに分類されるが, 実験動物として扱うことができる種は限られている。この点 (実験動物の選択の難しさ) 生理学的研究が進展しない要因のひとつになっている。モチリンではカメの胃腸管を用いた *in vitro* 研究が開始されている (斎藤ら, 埼玉大学, スッポン (*Pelodiscus sinensis*)モチリンの遺伝子クローニングと生理作用の研究, 第44回日本比較内分泌学会, 2019年11月)。

6.2.3. 両生類

両生類は有尾類 (イモリ, サンショウウオなど) と無尾類 (カエル類) に大別されるが, いずれの動物種でもグレリンとその受容体が同定されている (Kaiya et al., 2008; 2014; 2017; Kitazawa and Kaiya, 2019)。両生類のグレリンはウシガエルで最初に同定されたが, 3位のアミノ酸がセリンではなくスレオニンであり (表1), 当初, 両生類グレリンの特徴かと思われたが, その後の検討で無尾類のアカガエル属の特徴であることが明らかになっている (Kaiya et al., 2017)。アカハライモリ, ウシガエル, トノサマガエルおよびネツタイツメガエルの摘出胃腸管 (胃条片, 上部, 中間部および下部小腸条片) にラットグレリン, ウシガエルグレリン, イモリグレリンを適用し収縮反応の有無を観察したところ, ネツタイツメガエルでのみ胃と上部小腸で収縮反応が認められた。また, テトロドトキシンでグレリン誘発性収縮が影響を受けなかったことからグレリンは平滑筋上のグレリン受容体に作用すると推察された (Kitazawa et al., 2016; Zhang et al., 2021)。このように両生類胃腸管でのグレリンの作用にも哺乳類, 鳥類と同様に種差が認められる。ネツタイツメガエルは完全水棲の無尾類で進化的にも古い形質を残していることから, グレリン受容体が胃腸管平滑筋に存在し収縮反応を示しているとも考えられる。一方でほかの両生類ではグレリン受容体が消失している可能性もある (Kaiya et al., 2017)。

6.2.4. 魚類

Olsson ら (2008) はゼブラフィッシュの腸管膨大部輪走筋においてヒトグレリンは作用を示さないが, ラットグレリンにより収縮が誘起されること, 電気刺激誘発性収縮は何れの種のグレリンでも影響されないことを報告している (Olsson et al., 2008)。グレリンのアミノ酸構造は動物種により異なるので, 魚類でのグレリン作用の検討には魚類由来のグレリンを用いた方が良いと考え, 我々はキンギョとニジマスでそれぞれの種の本ホモログなグレリン (ニジマスグレリン, キンギョグレリン) を用い摘出消化管で収縮作用の有無を検討した。ニジマスの胃条片, 腸条片はムスカリン受容体刺激やセロトニン刺激により収縮が誘起されるもののニジマスグレリンやラットグレリンでは $1\mu\text{M}$ でも著明な収縮は誘起されなかった (Kitazawa et al., 2012)。同様にキンギョの腸管膨大においてキンギョグレリン, ラットグレリンはいずれも収縮を誘起しなかった。また, 電気刺激により誘発される収縮 (コリン作動性神経と非コリン作動性神経関与) に対してもキンギョグレリンおよびラットグレリンは影響を与えなかった (Kitazawa et al., 2012)。これらの成績は, グレリンがキンギョやニジマスでは胃腸管の収縮活性に影響を与えないことを示している。このようにグレリンの魚類消化管収縮に対する作用にも種差が認められた。

7. まとめ

グレリンは胃粘膜に存在するグレリン産生細胞で合成されるペプチドホルモンで, GPCR であるグレリン受容体 (GHS-R1a) に作用し下垂体からの GH 分泌などの内分泌機能を調節するほか, 食欲調節作用, 飲水抑制作用, グルコース代謝調節作用, 胃酸分泌促進作用, 消化管運動亢進作用, 心血管保護作用, エネルギー代謝調節作用および造骨促進作用などを誘起する多機能ペプチドである。この多機能性は, グレリンの作用点となる受容体が広範囲な器官に分布していることに起因する。グレリンは魚類から哺乳類まで種々の脊椎動物の胃腸管 (特に胃) に存在し, 3位のセリンまたはスレオニンが脂肪酸修飾を受けているという分子の特徴があり, 生物活性に重要な N 末端7位までのアミノ酸配列が脊椎動物種間でほぼ一致していることから進化過程でも保存されてきた生理活性物質と考えられる。

本総説ではグレリンとその受容体の構造が哺乳類 (イヌ, ヒト, スンクス) で空腹期収縮 (MMC) の mediator であるモチリンとその受容体と類似していることに注目して, 特にグレリンの消化管運動に

対する作用について比較生物学的な見地からこれまでの知見をまとめた。グレリンの消化管運動に与える影響には魚類、両生類、鳥類および哺乳類のいずれにおいても動物種差が認められ、胃腸管運動が亢進される動物種と、無効な動物種が認められた。それゆえ、グレリンの胃腸管運動亢進作用は脊椎動物における普遍的な生理作用ではないと推察された。このことは同属ファミリーのモチリンの胃腸管収縮作用に著明な種差が認められないこととは対照的であった。しかし、モチリンが欠損しているげっ歯類（マウス、ラット）ではグレリンが少なくともモチリンの代替えとして胃 MMC の発現に関与している。また、イヌやスunksなどのグレリンとモチリンが共存する動物種ではグレリンとモチリンの間に相互作用が認められた（イヌ：抑制，スunks：協力）。一方、ヒトでは両ペプチドが共存するものの両者の間に著明な相互作用（グレリンがモチリン放出を調節）は認められなかった（Tack et al., 2006）。これらのことは、グレリンとモチリンの相互作用においても動物種差があることを示唆している。

グレリンの胃腸管収縮におよぼす影響とほかのグレリンの作用（成長ホルモン放出作用、摂食促進作用、飲水調節作用など）についてのこれまでの報告をまとめたのが表3である（Kaiya et al., 2013を改変）。この表からグレリンが特定の動物種のみで胃腸管収縮亢進することが再認識されるが、何故このような動物種差が生じるのかはまだ謎である。今後、さらに多くの動物種を用い検証していくことで、その共通性が見えてくるのかもしれない。脊椎動物におけるグレリンの普遍的な作用は何なのか？ これまでの報告を総じて考えると成長ホルモンやコルチコステロイドの放出作用に共通性が見られることから、グレリンは脊椎動物においてエネルギーバランスの調節を主作用として生体の恒常性維持に関与していると考えられる。

引用文献

1. Abizaid S, 2019. Stress and obesity: The ghrelin connection. J. Neuroendocrinol. 31, e12693.
2. Ariga H, Tsukamoto K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. 2007. Endogenous acyl ghrelin is involved in mediating spontaneous phase III-like contractions of the rat stomach. Neurogastroenterol. Motil. 19, 675-680.
3. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A,

表3 脊椎動物における種々のグレリン誘発性作用の比較

	哺乳類	鳥類	両生類	魚類
成長ホルモン放出	増加/作用なし	増加	増加	増加/作用なし
コルチコステロイド放出	増加/作用なし	増加	増加	増加
摂餌量 (脳室内適用)	増加/作用なし	抑制	増加 (幼生)	増加/抑制
摂餌量 (静脈内適用)	増加/作用なし	抑制/作用なし	—	増加/作用なし
絶食時血中グレリン濃度	増加 (fast response)	増加 (fast response)	増加 (slow response)	増加 (slow response)
消化管収縮	<ul style="list-style-type: none"> 種差あり げっ歯類, スunks, ヒトでは収縮亢進 イヌでは胃収縮抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 種差あり ニワトリでは収縮亢進 ウズラ, キジでは無反応 	<ul style="list-style-type: none"> 種差あり ネッタイツメガエルでは収縮亢進 ウシガエル, トノサマガエル, アカハライモリでは無反応 	<ul style="list-style-type: none"> 種差あり ゼブラフィッシュでは収縮亢進 ニジマス, キンギョでは無反応
摂水量	抑制 (静脈内, 脳室内適用)	抑制 (脳室内適用)	作用なし (脳室内適用)	抑制 (静脈内, 脳室内適用)

Kaiya et al (2013)を改変した。爬虫類においてはグレリンの生理作用は未検討。

- Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. 2001. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4753-4758.
4. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niiijima A, Fujino MA, Kasuga M. 2001. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology.* 120, 337-345.
 5. Blake AD, Smith RG. 1991. Desensitization studies using perfused rat pituitary cells show that growth hormone-releasing hormone and His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ stimulate growth hormone release through distinct receptor sites. *J. Endocrinol.* 129, 11-19.
 6. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. 1980. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology.* 106, 663-667.
 7. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. 1984. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology.* 114, 1537-1545.
 8. Callaghan B, Furness JB. 2014. Novel and conventional receptors for ghrelin, desacyl-ghrelin, and pharmacologically related compounds. *Pharmacol. Rev.* 66, 984-1001.
 9. Chuang JC, Sakata I, Kohno D, Perello M, Osborne-Lawrence S, Repa JJ, Zigman JM. 2011. Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *Mol. Endocrinol.* 25, 1600-1611.
 10. Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, Morgan M, Sanger GJ. 2003. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience.* 120, 443-453.
 11. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. 2000a. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 141, 4255-4261.
 12. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. 2000b. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 275, 477-480.
 13. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. 2002a. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 123, 1120-1128.
 14. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S. 2002b. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes.* 51, 124-129.
 15. Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP, Spedding M, Kojima M, Kangawa K. 2005. International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol. Rev.* 57, 541-546.
 16. de la Cour CD, Norlén P, Håkanson R. 2007. Secretion of ghrelin from rat stomach ghrelin cells in response to local microinfusion of candidate messenger compounds: a microdialysis study. *Regul. Pept.* 143, 118-126.
 17. Deloose E, Vos R, Corsetti M, Depoortere I, Tack J. 2015. Endogenous motilin, but not ghrelin plasma levels fluctuate in accordance with gastric phase III activity of the migrating motor complex in man. *Neurogastroenterol. Motil.* 27, 63-71.
 18. Depoortere I, Thijs T, Thielemans L, Robberecht P, Peeters TL. 2003. Interaction of the growth hormone-releasing peptides ghrelin and growth hormone-releasing peptide-6 with the motilin receptor in the rabbit gastric antrum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305, 660-667.
 19. Depoortere I, De Winter B, Thijs T, De Man J, Pelckmans P, Peeters T. 2005. Comparison of the gastroprokinetic effects of ghrelin, GHRP-6 and motilin in rats in vivo and in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 515, 160-168.

20. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T. 2004. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in beta-cells: implication in the glyce-mic control in rodents. *Diabetes*. 53, 3142-3151.
21. Edholm T, Levin F, Hellström PM, Schmidt PT. 2004. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul. Pept.* 121, 25-30.
22. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. 2003. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul. Pept.* 116, 101-107.
23. Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M. 2003. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J. Physiol.* 550, 227-240.
24. Fukuda H, Mizuta Y, Isomoto H, Takeshima F, Ohnita K, Ohba K, Omagari K, Taniyama K, Kohno S. 2004. Ghrelin enhances gastric motility through direct stimulation of intrinsic neural pathways and capsaicin-sensitive afferent neurons in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 39, 1209-1214.
25. Goodyear S, Arasaradnam RP, Quraishi N, Mottershead M, Nwokolo CU. 2010. Acylated and des acyl ghrelin in human portal and systemic circulations. *Mol. Biol. Rep.* 37, 3697-3701.
26. Goymann W, Lupi S, Kaiya H, Cardinale M, Fusani L. 2017. Ghrelin affects stopover decisions and food intake in a long-distance migrant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 114, 1946-1951
27. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. 2002. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2988-2991.
28. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD. 1997. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Mol. Brain Res.* 48, 23-29.
29. He J, Irwin DM, Chen R, Zhang Y-P. 2011. Stepwise loss of motilin and its specific receptor genes in rodents. *J. Mol. Endocrinol.* 44, 37-44.
30. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. 2000a. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J. Biol. Chem.* 275, 21995-22000.
31. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. 2000b. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 279, 909-913.
32. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberato PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH. 1996. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 273, 974-977.
33. Ishida Y, Sakahara S, Tsutsui C, Kaiya H, Sakata I, Oda S, Sakai T. 2009. Identification of ghrelin in the house musk shrew (*Suncus murinus*): cDNA cloning, peptide purification and tissue distribution. *Peptides*. 30, 982-990.
34. Itoh Z. Motilin and clinical application. 1997. *Peptides*. 18, 593-608.
35. Itoh Z, Aizawa I, Sekiguchi T. 1982. The interdigestive migrating complex and its significance in man. *Clin. Gastroenterol.* 11, 497-521.
36. Itoh Z, Honda R, Hiwatashi K, Takeuchi S, Aizawa I, Takayanagi R, Couch EF. 1976. Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 39, 93-110.
37. Itoh Z, Takeuchi S, Aizawa I, Mori K, Taminato T, Seino Y, Imura H, Yanaihara N. 1978. Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* 23, 929-935.
38. Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, Thijs T, Tack J, Depoortere I. 2011. Bitter taste receptors and α -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food

- intake and gastric emptying. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 108, 2094–2099.
39. Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S, Sakurai J, Lee EY, Inoue S, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S. 2005. Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul. Pept.* 126, 67–71.
 40. Kaiya H, Kangawa K, Miyazato M. 2013. What is the general action of ghrelin for vertebrates? - Comparisons of ghrelin's effects across vertebrates. *Gen. Comp. Endocrinol.* 181, 187–91.
 41. Kaiya H, Kangawa K, Miyazato M. 2014. Molecular evolution of GPCRs: Ghrelin/ghrelin receptors. *J. Mol. Endocrinol.* 52, T87–100.
 42. Kaiya H, Kangawa K, Miyazato M. 2017. Current knowledge of ghrelin in amphibians. *Endocr. J.* 64 (Suppl.), S15–S19.
 43. Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K, Peter RE, Unniappan S. 2008. Ghrelin: a multifunctional hormone in non-mammalian vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol. A. (Mol. Integr. Physiol.)* 149, 109–128.
 44. Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, Geelissen S, Darras VM, Kangawa K. 2002. Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology.* 143, 3454–3463.
 45. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. 2004. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul. Pept.* 119, 77–81.
 46. Kitazawa T, Kaiya H. 2019. Regulation of gastrointestinal motility by motilin and ghrelin in vertebrates. *Front. Endocrinol.* 10, 278. doi: 10.3389/fendo.2019.00278
 47. Kitazawa T, Kaiya H. 2021. Motilin comparative study: structure, distribution, receptors, and gastrointestinal motility. *Front. Endocrinol.* 12, 700884. doi: 10.3389/fendo.2021
 48. Kitazawa T, De Smet B, Verbeke K, Depoortere I, Peeters TL. 2005. Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro. *Gut.* 54, 1078–1084.
 49. Kitazawa T, Itoh K, Yaosaka N, Maruyama K, Matsuda K, Teraoka H, Kaiya H. 2012. Ghrelin does not affect gastrointestinal contractility in rainbow trout and goldfish in vitro. *Gen. Comp. Endocrinol.* 178, 539–545.
 50. Kitazawa T, Kaiya H, Taneike T. 2007. Contractile effects of ghrelin-related peptides on the chicken gastrointestinal tract in vitro. *Peptides.* 28, 617–624.
 51. Kitazawa T, Maeda Y, Kaiya H. 2009. Molecular cloning of growth hormone secretagogue-receptor and effect of quail ghrelin on gastrointestinal motility in Japanese quail. *Regul. Pept.* 158, 132–142.
 52. Kitazawa T, Nakamura T, Saeki A, Teraoka H, Hiraga T, Kaiya K. 2011. Molecular identification of ghrelin receptor (GHS-R1a and its functional role in the gastrointestinal tract of the guinea-pig. *Peptides.* 32, 1876–1886.
 53. Kitazawa T, Shimazaki M, Kikuta A, Yaosaka N, Teraoka H, Kaiya H. 2016. Effects of ghrelin and motilin on smooth muscle contractility of the isolated gastrointestinal tract from the bullfrog and Japanese fire belly newt. *Gen. Comp. Endocrinol.* 232, 51–59
 54. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matuo H, Kangawa K. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 402, 656–660.
 55. Kojima M, Kangawa K. 2005. Ghrelin: Structure and Function. *Physiol. Rev.* 85, 495–522.
 56. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. 2001. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 881–887.
 57. Kudoh K, Shibata C, Funayama Y, Fukushima K, Ueno T, Hayashi K, Inui A, Bowers CY, Sasaki I. 2009. The effect of growth hormone releasing peptide-2 on upper gastrointestinal contractile activity and food intake in conscious dogs. *J. Gastroenterol.* 44, 297–304.
 58. Kuroda K, Hequing H, Mondal A, Yoshimura M, Ito K, Mikami T, Takemi S, Jogahara T, Sakata I, Sakai T. 2015. Ghrelin is an essential factor for motilin-induced gastric contraction in *suncus murinus*. *Endocrinology.* 156, 4437–4447.

59. Leung PK, Chow KB, Lau PN, Chu KM, Chan CB, Cheng CH, Wise H. 2007. The truncated ghrelin receptor polypeptide (GHS-R1b) acts as a dominant-negative mutant of the ghrelin receptor. *Cell Signal*. 19, 1011-1022.
60. Maier C, Schaller G, Buranyi B, Nowotny P, Geyer G, Wolzt M, Luger A. 2004. The cholinergic system controls ghrelin release and ghrelin-induced growth hormone release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 4729-4733.
61. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. 2000. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276, 905-908.
62. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, Matsuo H, Kojima M, Hayashi Y, Kangawa K. 2001. Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 287, 142-146.
63. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. 1997. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*. 46, 426-434.
64. Mondal A, Aizawa S, Sakata I, Goswami C, Oda S, Sakai T. 2013. Mechanism of ghrelin-induced gastric contractions in *Suncus murinus* (house musk shrew): involvement of intrinsic primary afferent neurons. *PLoS One*. 8, e60365.
65. Mondal A, Xie Z, Miyano Y, Tsutsui C, Sakata I, Kawamoto Y, Aizawa S, Tanaka T, Oda S, Sakai T. 2012. Coordination of motilin and ghrelin regulates the migrating motor complex of gastrointestinal motility in *Suncus murinus*. *Am. J. Physiol.* 302, G1207-G1215.
66. Nakamura T, Onaga T, Kitazawa T. 2010. Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea-pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies. *Neurogastroenterol. Motil.* 22, 446-452.
67. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. 2001. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 409, 194-198.
68. Ogawa A, Mochiki E, Yanai M, Morita H, Toyomasu Y, Ogata K, Ohno T, Asao T, Kuwano H. 2012. Interdigestive migrating contractions are coregulated by ghrelin and motilin in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 302, R233-R241.
69. Ohno T, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asano T, Kuwano H. 2006. Ghrelin does not stimulate gastrointestinal motility and gastric emptying: an experimental study of conscious dogs. *Neurogastroenterol. Motil.* 18, 129-135.
70. Okuhara Y, Kaiya H, Teraoka H, Kitazawa T. 2018. Structural determination, distribution, and physiological actions of ghrelin in the guinea pig. *Peptides*. 99, 70-81.
71. Olsson, C., Holbrook, J. D., Bompadre, G., Jönsson, E., Hoyle, C.H., Sanger, G.J., Holmgren, S., Andrews, P.L., 2008. Identification of genes for the ghrelin and motilin receptors and a novel related gene in fish, and stimulation of intestinal motility in zebrafish (*Danio rerio*) by ghrelin and motilin. *Gen. Comp. Endocrinol.* 155, 217-226.
72. Ozaki K, Onoma M, Muramatsu H, Sudo H, Yoshida S, Shiokawa R, Yogo K, Kamei K, Cynshi O, Kuromaru O, Peeters TL, Takanashi H. 2009. An orally active motilin receptor antagonist, MA-2029, inhibits motilin-induced GI motility, increase in fundic tone, and diarrhea in conscious dogs without affecting gastric emptying. *Eur. J. Pharmacol.* 615, 185-192.
73. Papotti M, Ghè C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. 2000. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3803-3807.
74. Patel K, Dixit VD, Lee JH, Kim JW, Schaffer EM, Nguyen D, Taub DD. 2012. Identification of ghrelin receptor blocker, D-[Lys3] GHRP-6 as a CXCR4 receptor antagonist. *Int. J. Biol. Sci.* 8, 108-117.
75. Peeters TL. 2005. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut*. 54, 1638-1649.

76. Puzstai P, Sarman B, Ruzicska E, Toke J, Racz K, Somogyi A, Tulassay Z. 2008. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 24, 343-352.
77. Sakahara S, Xie Z, Koike K, Hoshino S, Sakata I, Oda S, Takahashi T, Sakai T. 2010. Physiological characteristics of gastric contractions and circadian gastric motility in the free-moving conscious house musk shrew (*Suncus murinus*). *Am. J. Physiol.* 299, R1106-R1113
78. Sakata I, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. 2003. Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion. *Neurosci. Lett.* 342, 183-186.
79. Sanger GJ, Holbrook JD, Anrews PL. 2011. The translational value of rodent gastrointestinal functions: a cautionary tale. *Trends Pharmacol. Sci.* 32, 402-409.
80. Schmidt PT, Degerblad M, Lindström E, Sundqvist M, Näslund E, Gillberg PG, Husebye E, Theodorsson E, Hellström PM. 2006. Circulating ghrelin levels after food intake during different phases of the migrating motor complex in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 36, 503-508.
81. Smith RG, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, Mckee KK, Pong SS, Griffin P, Howard A. 2001. Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine.* 141, 9-14.
82. Suzuki A, Ishida Y, Aizawa S, Sakata I, Tsutsui C, Mondal A, Kanako K, Sakai T. 2012. Molecular identification of GHS-R and GPR38 in *Suncus murinus*. *Peptides.* 36, 29-38.
83. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte C, Coulie B, Meulemans A, Janssens J, Peeters T. 2006. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut.* 55, 327-333.
84. Takemi S, Sakata I, Kuroda K, Miyano Y, Mondal A, Sakai T. 2017. The important role of ghrelin on gastric contraction in *Suncus murinus*. *Endocr J.* 64 (Suppl.), S11-S14.
85. Tsutsui C, Kajihara K, Yanaka T, Sakata I, Itoh Z, Oda S, Sakai T. 2009. House musk shrew (*Suncus murinus*, order: *Insectivora*) as a new model animal for motilin study *Peptides.* 30, 318-329.
86. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. 2001. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.* 24, RC19-21.
87. Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL, Bloom SR, Christofides ND, Hellemans J. 1979. Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Dig. Dis. Sci.* 24, 497-500.
88. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. 2003. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology.* 144, 5184-5187.
89. Yamazaki M, Nakamura K, Kobayashi H, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. 2002. Regulational effect of ghrelin on growth hormone secretion from perfused rat anterior pituitary cells. *J. Neuroendocrinol.* 14, 156-162.
90. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. 2008. Identification of the acyl-transferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell.* 132, 387-396.
91. Yokoyama M, Murakami N, Naganobu K, Hosoda H, Kangawa K, Nakahara K. 2005. Relationship between growth and plasma concentrations of ghrelin and growth hormone in juvenile beagle dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 67, 1189-1192.
92. Zhang S, Okuhara Y, Iijima M, Takemi S, Sakata I, Kaiya H, Teraoka H, Kitazawa T. 2020. Identification of pheasant ghrelin and motilin and their actions on contractility of the isolated gastrointestinal tract. *Gen. Comp. Endocrinol.* 285, 113294.
93. Zhang S, Teraoka H, Kaiya H, Kitazawa T. 2021. Motilin- and ghrelin-induced contractions in isolated gastrointestinal strips from three species of frogs. *Gen. Comp. Endocrinol.* 300, 113649.
94. Zheng J, Ariga H, Taniguchi H, Ludwig K, Takahashi T. 2009. Ghrelin regulates gastric phase III-like contractions in freely moving conscious mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 21, 78-84.

Summary

Ghrelin is a 28 amino acids peptide hormone produced in the gastric mucosal X/A-like cells. This peptide has a characteristic structure in which serine at position 3 is modified by fatty acid, such as n-octanoyl acid. Ghrelin acts on a G-protein coupled ghrelin receptor, previously called growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) and regulates endocrine and exocrine functions, food intake, drinking water, glucose metabolism, energy homeostasis, cardiovascular function and gastrointestinal (GI) function (motility, secretion and mucosa proliferation). The multifunction of ghrelin is due to widespread distribution of ghrelin receptor in the central nervous system and peripheral organs. Ghrelin has been found mainly in the gastric mucosa and its sequence has been identified in the various vertebrates from fish to mammals. In vertebrate ghrelin, N-terminal sequence (1-7) including the fatty acid modification of 3rd serine is well conserved and this sequence is essential for its biological activity. Therefore, ghrelin is thought to be a multifunctional peptide conserved in the evolution process of vertebrates.

In this review although ghrelin is a multifunctional peptide, its GI motility stimulating action has been focused because structures of ghrelin and its receptor are similar with those of motilin and motilin receptor, which are involved in the regulation of migrating motor complex (MMC) in the humans, dogs and house musk shrews (*suncus*). We summarized the effects of ghrelin on GI motility from fish to mammals (*in vivo* and *in vitro* studies) to determine universal function of ghrelin for regulation of GI motility. In mammals, ghrelin shows the GI motility stimulating actions through activation of ghrelin receptor on enteric neurons and primary afferent neurons of vagus nerve in rodentia (mice, rats and guinea-pigs). Enhancement of MMC by ghrelin and decrease of MMC by ghrelin receptor antagonist suggest that ghrelin mediates the phase III of the gastric MMC in mice and rats. However, ghrelin inhibits the gastric MMC in dogs by reduction of motilin release, suggesting that ghrelin depresses the motilin function in dogs. *Suncus* is a unique experimental animal in which both ghrelin and motilin cause gastric contractions, and ghrelin enhances the motilin action and motilin enhances the ghrelin action. Ghrelin cooperates with motilin for regulation of the gastric MMC in the case of *suncus*. In humans, ghrelin causes phase III-like contraction of MMC in the stomach at high dose but plasma ghrelin concentration is low and stable during MMC, indicating that ghrelin does not regulate the MMC in the human. In non-mammals, although motilin causes the contraction of bird, amphibian and fish GI tract, there are conspicuous species-related difference in the ghrelin-induced actions on GI motility, i.e., ghrelin is effective causing contraction of crop and stomach in the chicken, but it is ineffective in the GI tract of quail and pheasant. In amphibians, ghrelin causes contraction of GI tract in the *Xenopus* but not in the bullfrogs, black spotted pond frogs and Japanese fire belly newts. In fish, ghrelin contracts zebrafish intestine but fails to cause contraction of goldfish and rainbow trout GI tract. Therefore, the physiological roles of ghrelin in the regulation of GI motility is not clear at present except for rodentia (mice and rats) and *suncus*. Further comparative biological studies for ghrelin using wide animal species might be necessary in future.