

# GALP による抗肥満の臨床応用に向けた 点鼻投与法の開発

星薬科大学・薬学部・運動生理学<sup>\*1)</sup> 昭和大学・医学部・顕微解剖学部門<sup>\*2)</sup> 桐生大学・医療保健学部・栄養学科<sup>\*3)</sup> 昭和大学・歯学部・口腔解剖学<sup>\*4)</sup>

竹ノ谷文子<sup>\*1,2)</sup>・平子哲史<sup>\*2)</sup>・影山晴秋<sup>\*3)</sup>・野中直子<sup>\*4)</sup>・塩田清二<sup>\*2)</sup>

*Development of a new method of intranasal injection of GALP regarding clinical application to obese people*  
Galanin-like peptide (GALP) was discovered in the porcine hypothalamus in 1999 and it was found to be a 60 amino-acid peptide. Administration of GALP is well known to decrease food intake and body weight. In addition, it is also shown to increase core body temperature and energy metabolism after intraventricular infusion. Therefore, GALP may be a potential therapeutic medicine to be used for the treatment of life-related diseases. This review summarizes the current evidence regarding the function of GALP, particularly in relation to feeding and energy metabolism. Moreover, intranasal administration of GALP is an effective route for delivery to the brain. We have examined the effect of GALP on food intake, body weight and energy metabolism after intranasal infusion which is a clinically viable route of delivery. We will present here that GALP may be used for obese people and also be helpful to overcome life-style-related diseases in the near future.

ガラニン様ペプチド (GALP) は 1999 年にブタの視床下部より同定された 60 アミノ酸からなるペプチドである。GALP の脳室内投与により摂食量と体重の低下がみられ、さらに体温上昇とエネルギー代謝の亢進がみられる。したがって GALP は抗肥満治療薬として将来臨床応用が可能と考えられている。本稿では、GALP の摂食抑制作用とエネルギー代謝亢進についての生理作用を解説する。GALP の点鼻投与はその効果を脳に及ぼすためにきわめて有効な手段であると考えられる。我々は動物を用いた GALP の点鼻投与と実験により、とくに肥満動物においてこの投与が摂食と体重減少を生じることをみている。今後、GALP がヒトへ臨床応用されて抗肥満および生活習慣病の予防薬となることを期待している。

Fumiko Takenoya<sup>\*1,2)</sup>, Satoshi Hirako<sup>\*2)</sup>, Haruaki Kageyama<sup>\*3)</sup>, Naoko Nonaka<sup>\*4)</sup>, Seiji Shioda<sup>\*2)</sup>

Keywords: intranasal injection, GALP, anti-obesity, clinical use

## はじめに

近年の創薬は、受容体に作用する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) を薬剤標的とする薬剤が多く、そのほとんどのものはリガンドが同定されていないオーファン受容体リガンドである。そのため、GPCR を標的とするリガンドの機能解析は、創薬展開を行うにあたって、まず始めにクリアしなければならない第一関門であるといえる。現在でも約 150 のオーファン GPCR が存在し、その GPCR

の生体機能における役割の解明は、創薬への期待を高めてくれる多くの研究結果が得られてきている。GPCR リガンドの中には、摂食調節関連ペプチドも多くみられ、摂食調節の中心に位置するレプチンを制御するペプチドの存在も明らかになってきている。また、近年ではその摂食関連ペプチドの機能解明が進んでおり、将来的に抗肥満薬や糖尿病などの予防・治療薬の開発に向けてモデル動物やヒトでの投与実験が活発に行われており、有効な成果も多く見られるようになってきた。

世界的に肥満が深刻な社会問題となり、抗肥満薬のマーケット市場は他の薬剤と比べてきわめて大きいことは間違いない。しかし、現在の世界の医薬品売り上げランキングを見ると、抗肥満の関連薬は、血液中のコレステロール値を低下させるスタチンと

<sup>\*1)</sup> Department of Exercise and Sports Physiology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science

<sup>\*2)</sup> Department of Anatomy, Showa University School of Medicine

<sup>\*3)</sup> Faculty of Health Care, Kiryu University

<sup>\*4)</sup> Department of Oral Anatomy and Developmental Biology, Showa University School of Dentistry

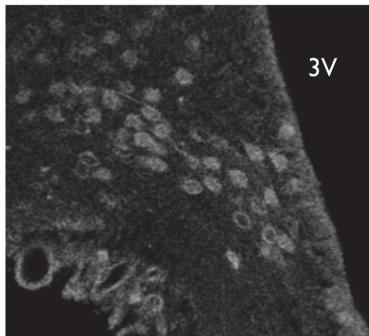
Galanin

Human 1 10 20 30  
GWTLNSAGYLLGPHAVGNHRSFSDKNGLTS  
Monkey GWTLNSAGYLLGPHAVGNHRSFSDKNGLTS  
Pig GWTLNSAGYLLGPHAIDNHRSFHDKYGLA  
Rat GWTLNSAGYLLGPHAIDNHRSFSDKHGLT  
Mouse GWTLNSAGYLLGPHAIDNHRSFSDKHGLT

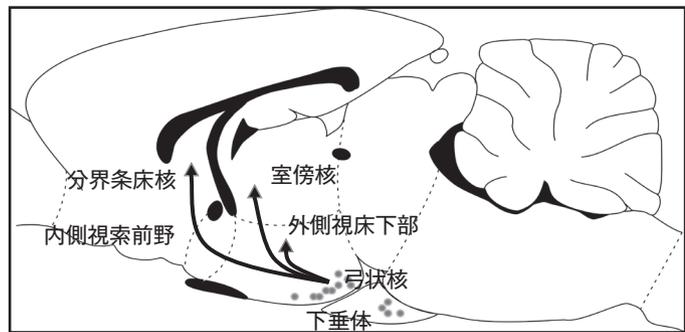
GALP

Human 1 10 20 30 40 50 60  
APAHRGRGGWTLNSAGYLLGPVHLHPQMGDQDGKRETALEILDWLKAIIDGLPYSHPPQPS  
Monkey APAHQGRGGWTLNSAGYLLGPVHLHPQMGDQDRKRETALEILDWLKAIIDGLPYSHPLQPS  
Pig APVHRGRGGWTLNSAGYLLGPVHLPPSRAEGGGKGTALGILDWLKAIIDGLPYPQSOLAS  
Rat APAHRGRGGWTLNSAGYLLGPVHLHSSKANQGRKTDSEILEILDWLKAIIDGLPYSRSPRMT  
Mouse APAHRGRGGWTLNSAGYLLGPVLPVSSKADQGRKRDSALEILDWLKIIDGLPYSHSPRMT

A) GalaninとGALPの1次構造



B) 視床下部弓状核におけるGALPの産生細胞体



C) 脳内におけるGALPの神経投射

図1 GALPの構造と脳内におけるニューロンの分布・局在

血糖降下薬のDPP-4(Dipeptidyl Peptidase-4)阻害薬以外はランキング圏外である。さらに、摂食をコントロールするような薬は、なかなか上位に登場してこない。このようなことから、抗肥満薬は他の創薬に遅れをとっているといつてよい。いくつか抗肥満薬の臨床応用が今まで試みされているが、確実な抗肥満作用と副作用がない安全な創薬展開までには至っていない。

これまでの抗肥満の薬剤投与実験は脳室内投与が主であり、この投与方法では臨床応用が難しいなどの問題があり、抗糖尿病薬や抗肥満薬開発に向けたヒトへの臨床応用は現実的でない。たとえ動物の投与試験で良い成績が得られても、ヒトへの臨床試験を行うとすれば脳室内投与は行えないことや倫理条件

などが整わないため、なかなか創薬展開に近づけない。このようなことから、苦痛を伴わず、患者のQOLにも配慮した点鼻投与方法は有効であることから、創薬展開に向けた基礎的な動物実験レベルで十分な検討が必要と考えられる。

我々は、1999年に、ガラニン類似ペプチドで摂食調節やエネルギー代謝に関するガラニン様ペプチド(GALP)<sup>1)</sup>(図1-A)の機能形態学的解析を行い、我々はGALPの抗肥満作用を明らかにするとともに、GALPを用いた点鼻投与方法の確立を動物で行っている。本稿では、これまでの摂食関連ペプチドの点鼻投与の実験成績と、我々の最新のGALP点鼻投与の実験成績および他の抗肥満ペプチドを応用した点鼻投与実験成績などを紹介する。

## 脳内における摂食関連ペプチドについて

脳内に作用させる抗肥満薬を開発するためには、脳内の食欲調節のメカニズムを明らかにする必要がある。飢餓を経験した人類の歴史的背景を考えれば、我々の身体に「ガツガツ遺伝子(Greedy Gene)」の存在することは不可欠であるといつてよい。しかし、人類が進化した現代の高度文明社会においては、エネルギーの収支バランスが崩れ、摂取過剰のエネルギーをどのように消費するか、この遺伝子の存在とその調節はきわめて難しいものとなってきている。

脳内における摂食調節ペプチドのニューロンネットワークは複雑に絡み合っている。これまでの動物を用いた実験解析により、食欲は多くの生理活性ペプチドが脳内において複雑なニューロンネットワークを構築していることが明らかになっている。代表的な摂食促進ペプチドとして、ニューロペプチド Y (NPP)、メラニン凝集ホルモン(MCH)、オレキシン、グレリン、ガラニン、アグウチ(aguchi)関連ペプチドなどがあり、摂食抑制ペプチドとして、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)、コレシストキニン(CCK)、コカイン-アンフェタミン調節性転写産物(CART)、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)、ニューロメジンU(NMU)、ニューロペプチドW(NPW)などの存在が明らかになっている<sup>2,3,4)</sup>。また、これらのほとんどの神経ペプチドは中枢においてレプチンから調節を受けており、お互いのニューロンが相互的に作用している<sup>5,6)</sup>。

## GALP の生理作用について

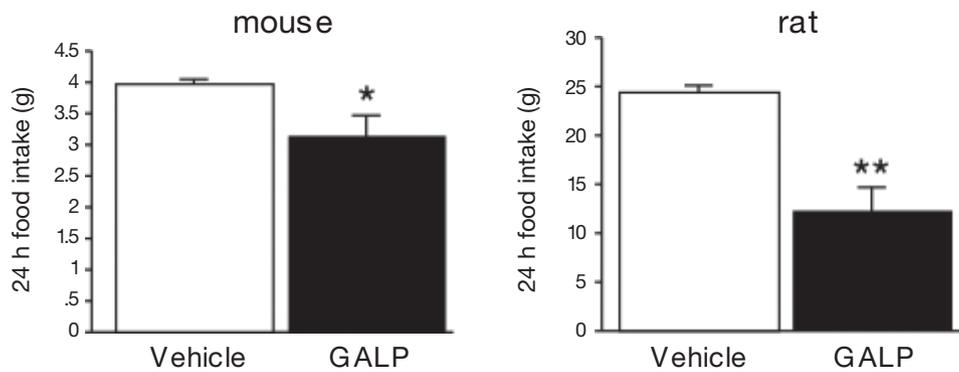
我々はこれまで、主に脳内における主にGPCRリガンドの摂食関連ペプチドの機能解析を行ってきた。そのなかでも、1999年武田薬品工業の大瀧ら<sup>1)</sup>によって、ブタ視床下部より単離同定されGALPに注目し機能形態解析を行ってきた。GALPは60アミノ酸残基からなるが、30のアミノ酸残基をもつガラニン<sup>7)</sup>と13アミノ酸の共通配列を有し、ガラニン受容体<sup>8)</sup>と高い親和性を有する(図1-A)。我々はGALPが同定されて間もなく、脳内における

GALPニューロンネットワーク解析を行ってきた。GALP産生細胞体は視床下部の弓状核と下垂体に限局するが(図1-B)、GALP含有ニューロンは脳内に広範囲に投射していることから(図1-C)、GALPはさまざまな生理作用をもつことが推測された<sup>9,10)</sup>。我々はこれまでGALPのニューロンネットワーク解析を行い、多くのGALPニューロンはレプチン受容体を有し<sup>9)</sup>、摂食促進系のNPYやオレキシン含有ニューロンと神経相関し<sup>11,12)</sup>、一方では、摂食抑制系であるPOMCニューロンとも神経相関するなど<sup>11)</sup>、複数の摂食調節ニューロンと神経相関を行うことが明らかになってきた<sup>10,13)</sup>。さらに、脳内におけるGALP mRNA発現は絶食で減少し、レプチン投与で増加することが明らかになった<sup>14)</sup>。さらにさまざまな肥満モデルマウスを用いた実験により、GALP mRNAの発現量は野生型マウスよりも低く、ob/obマウスは、レプチン補充で野生型に近くなることや<sup>15)</sup>、ストレプトゾトシン誘導糖尿病ラット(1型糖尿病モデル)のGALP遺伝子発現は低いが、レプチンおよびインスリンの投与により発現量が増加することが確認された<sup>16)</sup>。これらの実験から、レプチンの摂食抑制作用の下流にGALPが関与している可能性が考えられる<sup>17)</sup>。

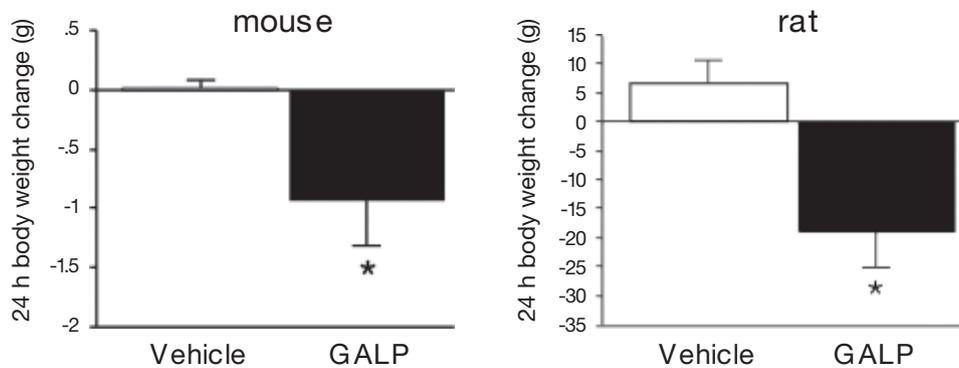
## GALP の抗肥満作用

GALP発見後、ラットのGALP脳室内投与実験により、短期の摂食促進作用が報告され<sup>9)</sup>、当初、GALPは摂食促進作用物質と思われた。我々もGALPの摂食促進の作用機序の1つにオレキシンニューロン介した系が存在することを報告し<sup>18)</sup>、自治医大の矢田のグループも、GALP抑制作用に背内側核のNPYを介した経路を報告している<sup>19)</sup>。しかし、後になって、GALPの摂食促進作用はラットに特異的な反応であり、投与後24時間以降の長期においては有意な摂食・体重の減少がみられ<sup>20)</sup>、また、種を変えたマウスの投与実験ではGALPの摂食促進作用は起こらず、反対に抗肥満作用が報告されている(図2)。さらに、ob/obマウスの14日間のGALPの脳室内連続投与で、摂食と体重の有意な減少が報告され<sup>21)</sup>、GALPは抗肥満ペプチドとして認

A) GALP脳室内投与による摂食量の変化



B) GALP脳室内投与による体重の変化



Krasnow et al. Endocrinology (2003) より改変

図2 GALP 脳室内投与における 24 時間後の摂食量および体重の変化

識されるようになった。

GALPの抗肥満作用はエネルギー代謝の亢進作用からも報告されている。GALP脳室内投与で、8時間にわたる深部体温上昇が報告され<sup>22)</sup>、我々も酸素消費量と深部体温の上昇を確認し(図3-A,B)、とくに体温上昇はカプサイシン以上の温度上昇が起きることがわかった。さらにGALP投与による、GalR1-3でのアストロサイトの遺伝子発現を確認し(図3-E)、アストロサイトで産生される、炎症や発熱を誘導するプロスタグランジン(PG)の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤の前投与でGALP脳室内投与による体温上昇が抑制されることや(図3-C,D)、GALPとCOXの阻害剤を共投与することにより、8時間以上の体温上昇が持続

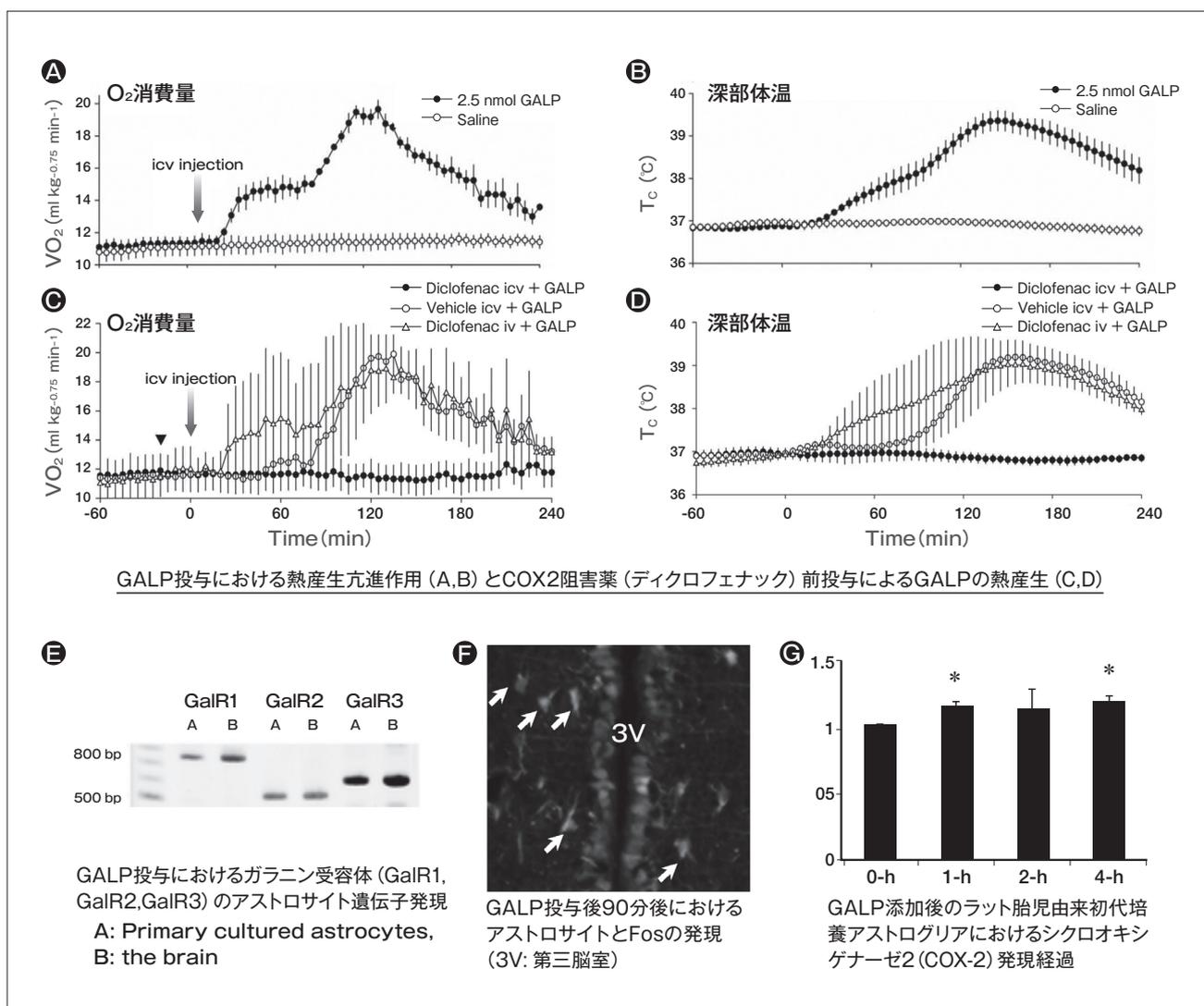
されることで証明された。アストロサイトは中枢神経系に存在するグリア細胞の1つであるが、GALPの脳室内投与はアストロサイトを活性化させ、視床下部のアストロサイトのcFos発現誘導を行う<sup>23)</sup>(図3-F)。また、GALP添加後のCOX-1とCOX-2の遺伝子発現を調べたところ、COX-2の発現が有意に高値であることから、脳内のGALPニューロンがアストロサイトのCOX-2遺伝子発現を誘導してプロスタグランジン産生を亢進し、その結果として熱産生を行うことを報告している(図3-G)<sup>23)</sup>。この他、GALP投与により、インターロイキン(IL)-1 $\alpha/\beta$ の産生が上昇し、IL-1R1アンタゴニストの投与により体温上昇が抑制されるという実験報告もされており<sup>24)</sup>、GALPはサイトカインを介する熱産

生にも関与する可能性がある。

その他、GALPが抗肥満作用ペプチドであることを証明できるデータとして、GALP投与で交感神経系の熱産生に関わる褐色脂肪細胞組織(BAT)特異的に発現している脱共役タンパク質UCP-1の遺伝子発現とタンパク量の増加が確認された。この結果から、GALPは末梢での交感神経系活性化によってエネルギー代謝亢進を行っていると示唆される。また、GALP投与での骨格筋の糖の取り込みを調べたところ、ヒラメ筋、腓腹筋などの骨格筋や褐色脂肪細胞での増加を確認している。

### GALP 点鼻投与の有効性

これまでのペプチドを利用した動物実験では、脳室内投与や皮下投与実験が中心であった。しかし、これらの投与法は臨床応用には不向きであるといえよう。また、多く治療薬は経口投与によって行われているが、GALPのような分子量の大きい生理活性ペプチドを用いた経口投与は、ペプチド分解酵素、胃壁による塩酸分泌などがあり、腸管壁からの高い吸収効率や標的部位までの輸送の困難さが予想される。しかし、点鼻投与法による薬物効果は、鼻粘膜



GALP投与における熱産生亢進作用 (A,B) とCOX2阻害薬 (ディクロフェナック) 前投与によるGALPの熱産生 (C,D)

図3 GALP 脳室内投与による熱産生の作用機序

Kageyama et al. J Mol Neurosci. (2013) より改変

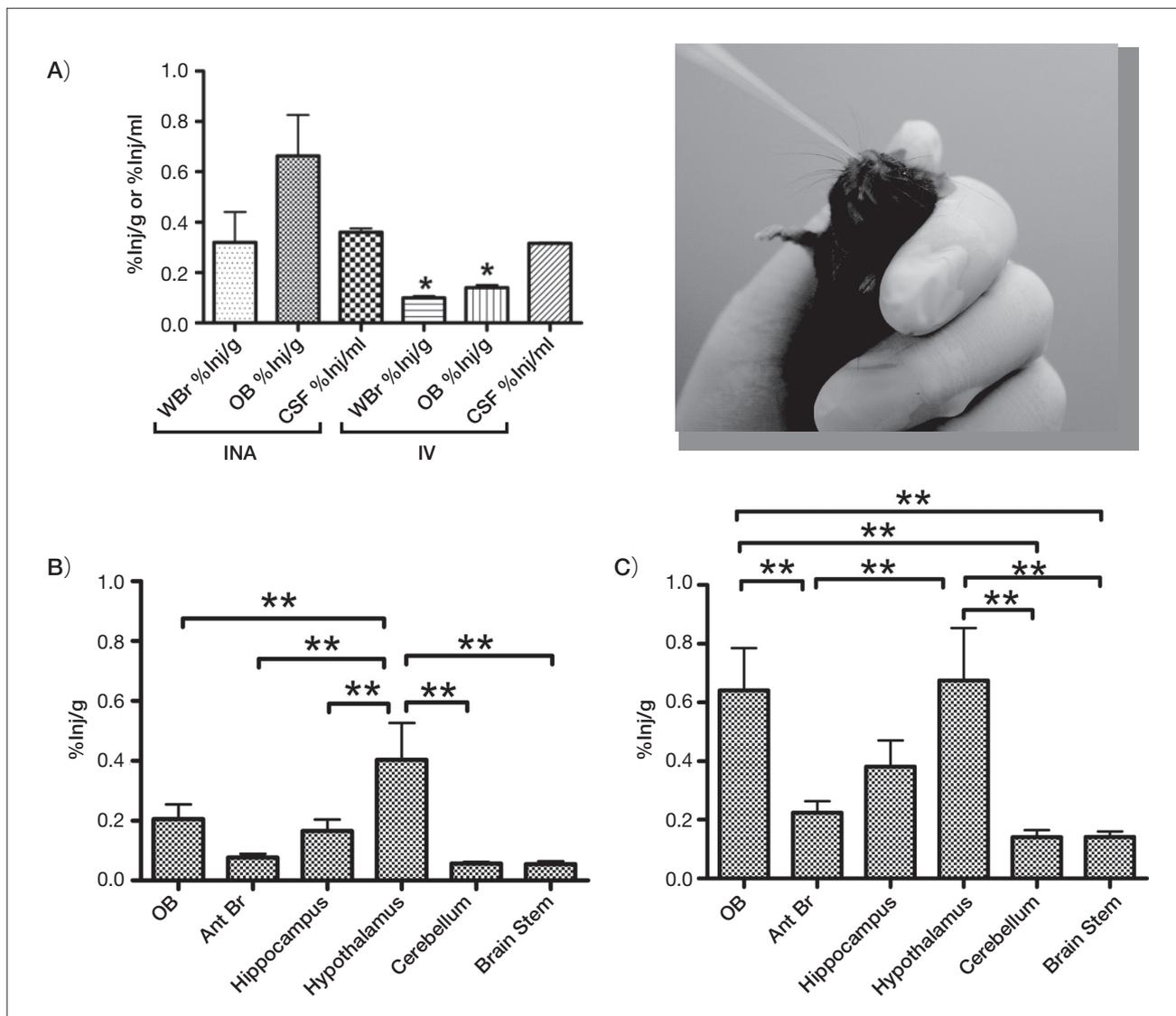


図4 放射性ラベルによる GALP 点鼻投与の脳内移行とシクロデキストリンの効果

A) GALP 点鼻投与における放射性ラベル  $^{131}\text{I}$ -GALP の脳内各部位の放射性活性 (INA: 点鼻投与、IV: 静脈内投与)

B) GALP のみの添加による  $^{131}\text{I}$ -GALP の脳内移行効率

C) GALP と  $\alpha$ -シクロデキストリンの添加による  $^{131}\text{I}$ -GALP の脳内移行効率

Nonaka et al. J Pharmacol Exp Ther. (2008) より改変

の血管の豊富さや、特に鼻中隔の前方部には静脈叢が集中していることを考えると、高効率での脳内移行が可能になることが予想され、バイオアベイラビリティの好成績も期待される。また、患者に苦痛を与えることがなく、簡便な治療が可能であることなど点鼻投与の大きな利点であるといえる。

そこで我々は、抗肥満作用をもつ GALP 臨床応用の投与ツールとして点鼻投与にこだわり、その有効性を検討してきた<sup>25)</sup>。まず、我々は放射性ヨードの点鼻投与および静注によって投与後 10 分間で

脳内への移行の様子を調べた結果、嗅球における取り込みが一番多く、次いで視床下部や海馬が多くみられた。また取り込み効率について比較すると 3-5 倍以上点鼻投与の方が優れていることがわかった (図 4-A)。また、点鼻投与と静注による末梢組織での取り込みを比較したところ、脾臓やリンパ節などへの点鼻投与による取り込みはほとんど見られなかったが、静注ではかなり多く見られた。したがって点鼻投与方法によって脳内への GALP の移行は高効率にみられたが末梢への移行はほとんど無視でき

ると考えられる。さらに GALP による脳内への移行が特異的であるか否かを調べるために非標識の GALP を標識 GALP とともに点鼻投与したところ、標識 GALP の脳内移行が有意に低下したことから、この GALP の脳内移行は特異的であることが明らかになった<sup>26)</sup>。

ところで、我々は GALP の鼻粘膜の吸収を高めるための手段として、ペプチド性薬物の効果的な吸収促進剤の使用を試みた。吸収促進剤には、いくつかのツールが知られている。界面活性剤、ホスファチジルコリン、胆汁酸塩は鼻粘膜への刺激が高いと思われるため、GALP の臨床応用を考えると鼻粘膜刺激が低いとされるシクロデキストリンの使用が適切であると考えた。シクロデキストリンは、インスリン<sup>27-29)</sup>、ACTH<sup>30)</sup>、カルシトニン<sup>31)</sup>、PACAP<sup>32)</sup> などの点鼻投与時においても、吸収増加作用が報告されている。そこで、我々はペプチドの包接作用のある $\alpha$ -サイクロデキストリンを用いて GALP 点鼻投与を行った。その結果、GALP 脳内移行効率が約 2-3 倍以上増加した(図 4-B,C)<sup>26)</sup>。さらに、我々はオートラジオグラフィの観察を行い、GALP 点鼻投与は、鼻腔から確実に脳微小血管内を通じて脳実質に移行する様子を形態学的に観察した。このような実験から、GALP 点鼻投与の有効性を確認し、次にマウスに GALP 点鼻投与実験を行い、抗肥満作用を検討した。

#### マウスによる GALP 点鼻投与の抗肥満作用

我々は、はじめに野生型マウスに 14 日間の GALP 点鼻投与を行った。その結果、わずかに抗肥満作用は見られたが有意な変化は見られなかった。しかし、ob/ob マウスでは有意な体重減少が見られ、また血糖値においても、より体重の重い個体でその減少傾向がみられた。体重減少と血糖値の相関関係を見たところ、体重が減少したマウスほど血糖値も減少していることがわかった。さらに、我々は生活習慣病型モデルである、食餌誘発性肥満 (DIO) マウスの点鼻投与を行ったところ、投与後 5 日目から体重、摂食量が有意に低下した。以上の結果から、GALP 点鼻投与の抗肥満作用は肥満モデルマウスで

きわめて有効であることが明らかになった。しかし、運動量には差はみられないことから、GALP 点鼻投与の抗肥満作用はエネルギー代謝などによる体重減少ではない可能性が考えられた。さらに、サッカリンを用いた味覚嫌悪学習の実験で、GALP 点鼻による抗肥満作用が味覚嫌悪によるものではないことも確認した。最近、我々は GALP 投与の呼吸商の低下に着目し、脂肪代謝に GALP が関与することを示唆し、GALP 点鼻投与後、肝臓の脂肪酸合成に関与する SREBP-1 や FAS の遺伝子発現を観察したところ、脂肪酸合成が抑えられていることが確認された。また、GALP が脂質代謝に与える影響を肝臓の脂質メタボローム解析したところ、脂肪酸酸化の亢進と、脂肪酸合成の抑制や肝臓での胆汁酸合成の減少が確認され、GALP 抗肥満作用は、肝臓での脂質代謝改善に加え、小腸での脂質吸収を抑制することで生じる可能性を考えている。以上の実験結果から、GALP の点鼻投与は、肥満予防や治療法としてきわめて有効な手段であることが考えられる。我々はさらに GALP 点鼻投与による抗肥満作用のメカニズムを解析し、今後のヒトへの臨床応用へ向けた実験を行っていきたいと考えている。

#### 摂食関連ペプチドの点鼻投与による実験例

摂食関連ペプチドの点鼻投与実験における抗肥満作用の例を(表 1)に示す。インスリン点鼻投与実験は動物実験からヒトにいたるまでの多くの臨床研究が見られる。ヒトでの糖尿病のタイプ別でのインスリン点鼻投与実験も行われ、血糖値の改善の成果が確認されている<sup>33,34)</sup>。さらに健康人男性のインスリン点鼻で抗肥満作用が見られるが<sup>35)</sup>、女性では効果が見られない例もある<sup>36,37)</sup>。また、その抗肥満作用が見られる要因の 1 つとしてエネルギー代謝亢進によるものであることが報告されている<sup>38)</sup>。さらにレプチン点鼻投与では、動物実験では確実な摂食量や体重の減少が報告されているが、ヒトにおいては確実に抗肥満作用を示す報告は少ない<sup>39-41)</sup>。 $\alpha$ -MSH<sup>42)</sup> や peptide YY3-36 点鼻投与<sup>43)</sup> などは、抗肥満患者での体重減少などが報告されている。GLP-1 は抗肥満薬として期待されているペプチドの 1 つであ

り、バイオアベイラビリティも検証されている<sup>44)</sup>。GLP-1 点鼻投与では動物において耐糖能の改善が報告<sup>45)</sup>されているものの、現時点においては、ヒトでの有効な抗肥満作用は報告されていない。

最近では、ヒトでのオキシトシン点鼻投与で摂食抑制作用がみられるが<sup>46)</sup>、オキシトシン点鼻はこれまでの行動試験の成績から、自閉症や認知症の治療薬が期待もされている<sup>47)</sup>。また、インスリン点鼻投与実験でも認知予防やアルツハイマー改善の効果も報告されている<sup>48,49)</sup>。また、MSH/ACTH(4-10)点

鼻投与の過体重者を対象とした報告があるが、体重変化などはみられていない<sup>50)</sup>。さらに Exendin-4 点鼻投与においても抗肥満作用はみられていない<sup>51)</sup>。我々の行っている GALP 点鼻投与は肥満モデルマウスでの抗肥満作用が確認されているが(論文投稿中)、ヒトでの臨床試験はこれからである。このように肥満関連ペプチドを用いた点鼻投与実験はいくつかみられるものの、好成績がみられる投与法はまだ確立されておらず、臨床応用までにはいくつかのハードルを超える必要がある。

表 1 摂食関連ペプチドの点鼻投与実験における抗肥満作用の例

	Subject	Effect	Reference
Insulin	rabbit	Blood glucose ↓	watanabe et al. (1992)
	Type 1 diabetic patients	Blood glucose ↓	Lalej-Bennis et al. (2001)
	Type 2 diabetic patients	Blood glucose ? (10人中3人が↓)	Lalej-Bennis et al. (2001)
	Human (man)	Food intake and body fat ↓	Hallschmid et al. (2004)
	Human (man & women)	Food intake ↓ (only men)	Benedict et al. (2008)
	Human (young women)	Food intake →	Krug et al. (2010)
	Human (man)	energy content ↑ and Food intake ↓	Jauch-Chara et al. (2012)
Leptin	Nomal Rat	Body weight and food intake ↓	Schulz et al. (2004)
	Wistar rats	Food intake ↓	Fliedner et al. (2006)
	DIO Rat	Body weight and energy intake ↓	Schulz et al. (2012)
$\alpha$ -MSH	Obese patient	Body weight and body fat ↓	Fehm et al. (2001)
Peptide YY3-36	Obese patient	Body weight ↓	Gantz et al. (2007)
GLP-1	db/db mouse	Glucose tolerance ↓	Youn et al. (2008)
Oxytocin	Nomal human	Food intake ↓	Ott et al. (2013)
MSH/ACTH(4-10)	Overweigh Man	Body weight →	Hallschmid et al. (2006)
Exendin-4	db/db mouse	Glucose tolerance ↑	Kim et al. (2013)
GALP	ob/ob mouse	Body weight ↓	Kageyama et al.(unpublish)
	DIO mouse	Body weight ↓	Kageyama et al.(unpublish)

## おわりに

創薬展開を行っている企業や研究者にとって、抗肥満薬市場は魅力的な領域であり、また、いくつかの抗肥満薬の摂食関連ペプチド候補が登場してきたものの、なかなか承認または認可に至らないのが現状である。抗肥満作用の効果がみられても、副作用の問題から臨床試験の追加実験が要求され、さらには創薬展開の前に研究や開発中止ということになってしまうケースもいくつか見られる。抗肥満薬が市

場に登場するには、顕著な生理的効果と安全性という関門を通過する必要がある。その関門通過のためにも、多くの角度から抗肥満作用を示す基礎データを蓄積していくことが必要であると考えられる。我々は、武田薬品が GALP を発見した 1999 年以降より、GALP の脳内における形態解析からスタートし、機能生理実験等を継続して行い GALP の抗肥満作用をさまざまな角度から明らかにした。最近、我々は動物実験で GALP の点鼻投与の効果を確認し、ヒトの前臨床試験をスタートできるステージま

でたどり着いたところである。ヒトにおいて GALP の点鼻投与による抗肥満患者への臨床応用の実現に向けて、DDS 研究の更なる進歩を願ってやまない。

本稿が、ペプチド創薬に向けての一助となれば幸いである。

#### 文献

- 1) Kumano S, Ishibashi Y, Ogi K, Matsui H, Harada M, et al.: Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 1999, 274:37041-37045.
- 2) Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F.: Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008, 18:158-68.
- 3) Shioda S, Takenoya F, Yagi M, Wang L, Hori Y, et al.: Neural networks of several novel neuropeptides involved in feeding regulation. *Nutrition* 2008, 24:848-853
- 4) Xu YL, Jackson VR, Civelli O.: Orphan G protein-coupled receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 2004, 500:243-453.
- 5) Meister B.: Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitam Horm* 2000, 59:265-304.
- 6) Sahu A.: Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2003, 24:225-253.
- 7) Tatemoto K, Rökæus A, Jörnvall H, McDonald TJ, Mutt V.: Galanin - a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett* 1983, 164:124-128.
- 8) Lee, DK, Nguyen, T, O'Neill, GP, Cheng, R, Liu, Y, et al.: Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999, 446:103-107.
- 9) Takatsu Y, Matsumoto H, Ohtaki T, Kumano S, Kitada C, et al.: Distribution of galanin-like peptide in the rat brain. *Endocrinology* 2001, 142:1626-1634.
- 10) Kageyama H, Takenoya F, Kita T, Hori T, Guan JL, et al.: Galanin-like peptide in the brain: effects on feeding, energy metabolism and reproduction. *Regul Pept* 2005, 126:21-26.
- 11) Takenoya F, Funahashi H, Matsumoto H, Ohtaki T, Katoh S, et al.: Galanin-like peptide is co-localized with alpha-melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. *Neurosci Lett* 2002, 331:119-122.
- 12) Takenoya F, Aihara K, Funahashi H, Matsumoto H, Ohtaki T, Tsurugano S, Yamada S, Katoh S, Kageyama H, Takeuchi M, Shioda S.: Galanin-like peptide is target for regulation by orexin in the rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 2003, 340:209-212.
- 13) Shiba K, Kageyama H, Takenoya F, Shioda S.: Galanin-like peptide and the regulation of feeding behavior and energy metabolism. *FEBS J* 2010, 277:5006-5013.
- 14) Juréus A, Cunningham MJ, McClain ME, Clifton DK, Steiner RA.: Galanin-like peptide (GALP) is a target for regulation by leptin in the hypothalamus of the rat. *Endocrinology* 2000, 141:2703-2706.
- 15) Kumano S, Matsumoto H, Takatsu Y, Noguchi J, Kitada C, Ohtaki T, et al.: Changes in hypothalamic expression levels of galanin-like peptide in rat and mouse models support that it is a leptin-target peptide. *Endocrinology* 2003, 144:2634-2643.
- 16) Shen J, Gundlach AL.: Galanin-like peptide mRNA alterations in arcuate nucleus and neural lobe of streptozotocin-diabetic and obese Zucker rats. Further evidence for leptin-dependent and independent regulation. *Neuroendocrinology* 2004, 79:327-37.
- 17) Lawrence CB, Fraley GS.: Galanin-like peptide: neural regulator of energy homeostasis and reproduction. *EXS* 2010, 102:263-280.
- 18) Kageyama H, Kita T, Toshinai K, Guan JL, Date Y, et al.: Galanin-like peptide promotes feeding behaviour via activation of orexinergic neurones in the rat lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2006, 18:33-41.
- 19) Kuramochi M, Onaka T, Kohno D, Kato S, Yada T.: Galanin-like peptide stimulates food intake via activation of neuropeptide Y neurons in the hypothalamic dorsomedial nucleus of the rat. *Endocrinology* 2006, 147:1744-52.
- 20) Krasnow SM, et al.: A role for galanin-like peptide in the integration of feeding, body weight regulation, and reproduction in the mouse. *Endocrinology* 2003, 144:813-822.
- 21) Hansen KR, et al.: Activation of the sympathetic nervous system by galanin-like peptide—a possible link between leptin and metabolism. *Endocrinology* 2003, 144:4709-4717.
- 22) Lawrence CB, Baudoin FM, Luckman SM.: Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat: a comparison with galanin. *J Neuroendocrinol* 2002, 14:853-860.
- 23) Kageyama H, Endo K, Osaka T, Watanabe J, Wang LH, et al.: Galanin-like peptide (GALP) facilitates thermogenesis via synthesis of prostaglandin E2 by astrocytes in the periventricular zone of the third ventricle. *J Mol Neurosci* 2013, 50:443-452.
- 24) Man PS, Lawrence CB.: Interleukin-1 mediates the anorexic and febrile actions of galanin-like Peptide. *Endocrinology* 2008, 149:5791-5802.
- 25) Shioda S, Kageyama H, Takenoya F, Shiba K.: Galanin-like peptide: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? : *Int J Obes* 2011, 35:619-28.
- 26) Nonaka N, Farr SA, Kageyama H, Shioda S, Banks WA.: Delivery of galanin-like peptide to the brain: targeting with intranasal delivery and cyclodextrins. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 325:513-519.
- 27) Ahsan F, Arnold JJ, Meezan E, Pillion DJ.: Mutual inhibition of the insulin absorption-enhancing properties of dodecylmaltoside and dimethyl-beta-cyclodextrin following nasal administration. *Pharm Res* 2001, 18:608-614.
- 28) Zhang Y, Jiang XG, Yao J.: Nasal absorption enhancement of insulin by sodium deoxycholate in combination with cyclodextrins. *Acta Pharmacol Sin* 2001, 22:1051-1056.
- 29) Watanabe Y, Matsumoto Y, Kawamoto K, Yazawa S, Matsumoto M.: Enhancing effect of cyclodextrins on nasal absorption of insulin and its duration in rabbits. *Chem Pharm Bull* 1992, 40:3100-31004.
- 30) Schipper NG, Verhoeve JC, De Lannoy LM, Romeijn SG, Brakkee JH, et al.: Nasal administration of an ACTH(4-9) peptide analogue with dimethyl-beta-cyclodextrin as an absorption enhancer: pharmacokinetics and dynamics. *Br J Pharmacol* 1993, 110:1335-1340.
- 31) Sinwat P, Tengamnuay P.: Enhancing effect of chitosan on nasal absorption of salmon calcitonin in rats: comparison with hydroxypropyl- and dimethyl-beta-cyclodextrins. *Int J Pharm* 2003, 257:15-22.
- 32) Nonaka N, Farr SA, Nakamachi T, Morley JE, Nakamura M, Shioda S, Banks WA.: Intranasal administration of

- PACAP: uptake by brain and regional brain targeting with cyclodextrins. *Peptides* 2012, 36:168-75.
- 33) Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, Zirinis P, Coste A. :Six month administration of gelified intranasal insulin in 16 type 1 diabetic patients under multiple injections: efficacy vs subcutaneous injections and local tolerance. *Diabetes Metab* 2001, 27:372-377.
  - 34) Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, Zirinis P, Coste A, Escudier E, Chast F, Peynegre R, Selam JL, Slama G, et al.: Efficacy and tolerance of intranasal insulin administered during 4 months in severely hyperglycaemic Type 2 diabetic patients with oral drug failure: a cross-over study. *Diabet Med* 2001, 18:614-618.
  - 35) Hallschmid M, Benedict C, Born J, Fehm HL, Kern W.:Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiol Behav* 2004,83:55-64.
  - 36) Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W et al. :Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes*. 2004, 53:3024-3029.
  - 37) Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M.: Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:E468-E472.
  - 38) Jauch-Chara K, Friedrich A, Rezmer M, Melchert UH, G Scholand-Engler H et al.: Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes*. 2012, 61:2261-2268.
  - 39) Schulz C, Paulus K, Jöhren O, Lehnert H.: Intranasal leptin reduces appetite and induces weight loss in rats with diet-induced obesity (DIO). *Endocrinology* 2009, 153:143-153
  - 40) Fliedner S, Schulz C, Lehnert H.: Brain uptake of intranasally applied radioiodinated leptin in Wistar rats. *Endocrinology* 2006, 147, 2088-2094.
  - 41) Schulz C, Paulus K, Jöhren O, Lehnert H.: Intranasal leptin reduces appetite and induces weight loss in rats with diet-induced obesity (DIO). *Endocrinology* 2012,153:143-153.
  - 42) Smolnik R, Perras B, Molle M, Fehm HL, Born J. :Event-related brain potentials and working memory function in healthy humans after single-dose and prolonged intranasal administration of adrenocorticotropin 4-10 and desacetyl-alpha-melanocyte stimulating hormone. *J Clin Psychopharmacol*. 2000, 20:445-554.
  - 43) Gantz I, Erond N, Mallick M, Musser B, Krishna R,et al.: Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92:1754-1757.
  - 44) Khafagy el-S, Morishita M, Takayama K. : The role of intermolecular interactions with penetratin and its analogue on the enhancement of absorption of nasal therapeutic peptides. *Int J Pharm* 2010, 388:209-212.
  - 45) Youn YS, Jeon JE, Chae SY, Lee S, Lee KC.:PEGylation improves the hypoglycaemic efficacy of intranasally administered glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 2008,10:343-346.
  - 46) Ott V, Finlayson G, Lehnert H, Heitmann B, Heinrichs M, et al.:Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes* 2013, [in press]
  - 47) Veening JG, Olivier B.: Intranasal administration of oxytocin: Behavioral and clinical effects, a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2013, 37:1445-1465.
  - 48) Chistyakova OV, Bondareva VM, Shipilov VN, Sukhov IB, Shpakov AO. : Intranasal administration of insulin eliminates the deficit of long-term spatial memory in rats with neonatal diabetes mellitus. *Dokl Biochem Biophys* 2011, 440:216-218.
  - 49) Subramanian S, John M. : Intranasal administration of insulin lowers amyloid-beta levels in rat model of diabetes. *Indian J Exp Biol* 2012 50:41-44.
  - 50) Hallschmid M, Smolnik R, McGregor G, Born J, Fehm HL.:Overweight humans are resistant to the weight-reducing effects of melanocortin4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:522-525.
  - 51) Kim TH, Park CW, Kim HY, Chi MH, Lee SK, et al.:Low molecular weight (1kDa) polyethylene glycol conjugation markedly enhances the hypoglycemic effects of intranasally administered exendin-4 in type 2 diabetic db/db mice. *Biol Pharm Bull* 2012, 35:1076-1083.