

食欲調節機能^{*1}坂田利家^{*2}

大分医科大学医学部第1内科教室

肥満 (ob) 遺伝子がコードする leptin (痩せるの意) の発見, それに続く leptin 受容体の同定は, 食調節系の研究に大きな衝撃波を及し, 食欲を調節する脳内情報伝達系の仕組みが, 急速に明らかにされつつある。しかし, leptin を臨床的にどのように応用するかとなると, 残念ながら幾つかの未解決の問題が残されている。その最大の難問は leptin 抵抗性をどのような手だてで克服するかという課題である。本稿では, 先ず食欲のしくみを最新の知見を混じえて概説する。次いで, ヒスタミン神経系の食調節における新たな役割について解説する。

1. 食欲を調節する脳のしくみ

a) 視床下部の満腹中枢と摂食中枢 食欲を調節している主座は間脳の視床下部に在り, 満腹中枢の視床下部腹内側核 (ventromedial hypothalamic nucleus: VMH) と摂食中枢の視床下部外側野 (lateral hypothalamic area: LHA) がそれに当たる。此の両中枢核は相互に抑制しあい, 相反的な機能を發揮して食欲を調節している。これらの中核核には二つの特徴ある。一つは血液脳関門を欠く構造であり, いまひとつは化学感受性ニューロンが存在することである。これらのニューロン群は体液中の食欲調節物質に応答することが知られている。このような液性情報に依存する調節系を, 「食欲の代謝調節系」¹⁾ と呼ぶ。

b) 高次脳の認知調節系で制御される食行動 食行動は重要な本能行動である。その制御系はエネルギー代謝動態と密接に連動し, 視床下部をとりまく神経回路網によって調節されている。このエネルギー調節系と連関して駆動する系を, 食欲の代謝調節系と呼ぶことは先に述べた。

視床下部にある食欲調節系の中核には, 扁桃体 (amygdala, AMG) や大脳皮質連合野などからの情報が入力されてくる。これらの中核はいずれも食物の認知, さらにその報酬としての価値, こういった脳機能を識別することに関与している。²⁾ 「赤くて丸い」, 「いい匂い」, 「美味しい」といった食物関連の情報は集合整理され, 過去に学習した記憶との照合過程を経て, 確かに食

物だという判別段階にまで統合される。そこで食物は「赤くて丸い, いい匂いの, 美味しいリンゴ」と命名されるわけである。認知とはこの感覚受容から命名にいたる脳の情報処理過程をいう。脳のなかでは, 大脳皮質連合野がこの機能を司っている。つまり, 高次脳機能は食行動をより精巧に, しかも合目的な行動として遂行する上で欠かせない。我々はこの過程を「食行動の認知調節系」¹⁾ と呼んでいる。

2. 話題の食欲調節物質とその脳内作用

a) Leptin 抵抗性と血液脳関門 Leptin の血漿濃度はヒトでも動物でも, 体脂肪の蓄積量に比例して上昇することがわかっている。つまり, 生理的には脂肪量の寡多によって leptin 情報が脳に伝達され, 体重の恒常性維持に寄与している。

ところが, 食事誘導性肥満ラットやヒト肥満では, 脂肪蓄積量の増加に伴って血漿 leptin 濃度も上昇してくるが, 肥満は是正されない。この leptin 抵抗性の発現は, 遺伝性肥満動物にみられるような leptin 受容体の遺伝子変異によるものではない。その証拠に, leptin を食餌誘導性肥満動物の中核内に投与すると, 肥満は解消され leptin 効果が発現する。これらの所見は肥満の発症とともに, 末梢からの leptin 情報が視床下部に届き難くなることを示唆している。事実, 肥満患者では血漿中と脳脊髄液中の leptin 濃度に大きな解離が認められる。このことから, leptin の脳内輸送は saturable transport system に支配されると提唱されている。これまでに同定された leptin 受容体 (OB-R) のアイソフォームのうち, Ob-Ra は脳室脈絡膜に存在して leptin の血中→脳脊髄液内輸送に関与し, Ob-Rb は脳実質に存在して脳脊髄液→脳内への情報伝達を担っている。

b) Leptin の脳内応答部位における食欲の調節機能 視床下部には leptin に応答する部位が幾つか知られている。なかでも, OB-Rb は, VMH, 室傍核 (paraventricular nucleus: PVN), 弓状核 (arcuate nucleus: ARC), 後部視床下部の腹側前乳頭核 (ventral premammillary nucleus: PMV) で特に密に認められ, これらよ

^{*1} Regulatory Brain Function of Appetite.

^{*2} Toshiie Sakata (Department of Internal Medicine I, School of Medicine, Oita Medical University, Hasama, Oita 879-5593, Japan).

り少ないが PVN, LHA にも存在する。機能的な視点からすると, ARC と DMH に存在するレセプターが重要な役割を果たしている。PVN には食行動を抑制し交感神経活動を亢進させる corticotropin releasing hormone (CRH) の産生ニューロンが存在する。遠心性自律神経系へ直接に神経投射することによって, PVN は食物摂取だけでなく, エネルギー代謝全般を調節する中枢として重要な働きをしている。VMH と LHA 間には直接の神経投射が無いので, DMH を介して機能的に連結している。DMH を破壊すると動物は食物が摂取出来なくなり体重は減少する。DMH も直接自律神経系へ神経投射していることから, 食欲の調節中枢だけでなく末梢エネルギー代謝調節系として機能している可能性がある。

ARC には摂食促進物質である NPY の産生細胞があること, leptin は ARC に存在する OB-Rb を介して NPY を抑制的に調節すること, 更に言うと, この ARC には食欲抑制性の proopiomelanocortin (POMC) 産生ニューロン細胞体が存在すること等が明らかになり, 食調節系における ARC の役割が一層重視されるようになった。後部視床下部の結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus, TMN) には, 後述するヒスタミン神経系の起始細胞体が存在する。この TMN へは DMN から直接の神経投射をうけており, leptin 受容体が分布する PMV をとりかこむように近接して存在し, TMN も leptin の視床下部作用に関与する。

3. ヒスタミン神経系の新たな意義

a) **Leptin 情報伝達系とヒスタミン神経系の絡み**
ヒスタミン神経系は脳内のほぼ全域にその含有神経線維を投射している。食欲にたいしては, VMH と PVN の H_1 受容体を介して抑制的に調節している。³⁾ ヒスタミン神経系は飢餓状態や低血糖,⁴⁾ 体温上昇, 三しゃ神経中脳路核 (Me5) を介した咀嚼機能等で賦活化され, 満腹感の形成に寄与している。³⁾ 一方, ヒスタミン神経系は遠心性交感神経を介して, 末梢脂肪組織の脂肪分解を促進し, 同時に脂肪合成を抑制する。このように脳内ヒスタミン神経系は末梢エネルギー代謝調節と密接に関係している。³⁾ 脳内のヒスタミン神経系はレプチンで賦活化され, 神経ヒスタミンは ob 遺伝子の発現を抑制する。Ob-Rb に障害のある遺伝性肥満動物では, ヒスタミン神経系の賦活化が低下していることもわかってきた。⁵⁾

b) **Brain food として有望な神経ヒスタミン** 脳内の神経ヒスタミンは主として食物中に含まれる L-ヒスチジンから合成される。なかでも, 水産物, とくにマグロやイワシといった魚類には多量の L-ヒスチジンが含まれるので, 摂食行動調節作用と末梢代謝制御作用を指標に, その抗肥満作用について検討した。その主な結果

を挙げると, 1) ヒスチジン含有食を経口投与すると, 視床下部神経ヒスタミンの含有量が増加するとともにヒスタミン合成酵素活性も上昇し, 摂食行動は抑制された。2) ヒスチジン投与で脂肪組織に分枝する交感神経の活動が促進し, 脂肪分解作用が亢進した。3) ヒスチジン投与により leptin 抵抗性の Zucker 肥満ラットでも体重増加は減弱した。4) ヒスチジンを経口投与すると, 視床下部ヒスタミン神経系を賦活化したのと同様な摂食抑制作用, 脂肪分解作用, 交感神経活動亢進作用が確認された。5) 末梢エネルギー消費を調節する脱共役蛋白 (uncoupling protein, UCP) ファミリーの UCP2 mRNA 発現量が, ヒスチジン投与で増加した。6) ヒスタミン受容体 H_1 ノックアウト (H_1KO) マウスでは, ヒスチジン投与の摂食抑制作用が減弱し, leptin およびヒスタミンの摂食抑制作用も同様に減弱した。7) H_1KO マウスでは, leptin およびヒスタミンによる UCPs 発現増加反応が減弱した。

4. 臨床応用と未来への展望

肥満症, 糖尿病, 虚血性心臓病, 高血圧症, 高脂血症といった common disease を如何に克服するかは, 重要な社会的課題である。我々は魚類に豊富に含まれるアミノ酸の L-ヒスチジンに注目し, その抗肥満作用の生理的な機序について解析してきた。

Leptin はその発見以来, 抗肥満薬としての応用が強く期待されてきた。しかし, 肥満に伴う leptin 抵抗性などのために, 臨床応用へのめどは立っていない。我々の実験結果からすると, ヒスタミン神経系は leptin の下流で作動すると考えられる。このため leptin 抵抗性とは関わりなく, 視床下部レベルで抗肥満作用を発揮できる利点がある。ヒスタミン神経系の賦活化には, L-ヒスチジンの末梢投与が最も有効な手段といえる。どんなに優れた抗肥満作用を発揮しても, それが薬剤として用いられる限り, 投薬中止後に起こる体重のリバウンド現象を回避できなくなる。食事として摂取できるヒスチジン, この有用性は計り知れない。

文 献

- 1) 坂田利家: 肥満治療のめざすもの—歪んだ認知の修復。医学のあゆみ, **141**, 255-258 (1987)。
- 2) 大村 裕, 坂田利家: 脳と食欲, 共立出版, 東京, 1996。
- 3) T. Sakata and H. Yoshimatsu: Hypothalamic Neuronal Histamine: Implications of Homeostatic Maintenance in Its Control of Energy Metabolism. *Nutrition*, **13**, 403-411 (1997)。
- 4) A. Oohara, et al.: Neuronal Glucoprivation Enhances Hypothalamic Histamine Turnover in Rats. *J. Neurochem.*, **63**, 677-682 (1994)。
- 5) H. Yoshimatsu, et al.: Hypothalamic Neuronal Histamine as a Target of Leptin in Feeding Behavior. *Diabetes*, **48**, 2286-2291 (1999)。