

食欲は脳でつくられる

塩田 清二(昭和大学医学部第一解剖学教室)

【はじめに】

脳の視床下部には、摂食やエネルギー代謝など直接生命活動にかかわるニューロンが多数存在している。この視床下部に食欲を調節するセンターが存在していることは半世紀前から知られています。はじめに脳における食欲調節の概要をみてみることにします。つぎに、視床下部においてどのような食欲調節研究が行なわれ、今までに何が明らかになったのかを、食欲調節物質の発見とそのはたらき、それらの物質を産生しているニューロンの分布と局在、さらにニューロンネットワークの研究の軌跡をたどっていきます。

【脳における食欲調節とは？】

食欲は、外界からの食物情報(形や色あるいは匂いなど)と末梢からの神経性情報(とくに迷走神経から)や血液中の液性情報(ホルモンなど)が脳内で統合されて生じてきます。食物情報である視覚・嗅覚情報などは、高次脳(大脳皮質感覚野や扁桃体など)に神経を介して伝えられ、「美味しいものを食べたい」という気持ちを生みます。この高次脳に伝達された食欲の情報は、大脳皮質の高次運動野という別の場所に伝えられます。さらに、ここから神経情報が神経路(錐体路)を通して末梢に情報が伝えられ、実際に食物を食べるという行動(摂食行動)が引き起こされます。この高次脳は視床下部と密接な神経連絡があることが分っています。視床下部で生じた摂食促進と摂食抑制の情報は、これら上位の高次脳に伝えられて摂食行動を調節することになります。つまり、食欲調節は、高次脳を出発点として、視床下部、下位脳幹というように脳の下位に伝えられていきます。その過程において、種々の神経伝達物質、神経ペプチドなどを含むホルモン、サイトカインなどがこの調節に関与します。

視床下部は、摂食やエネルギー代謝など直接生命活動にかかわるニューロンが多数存在する自律神経系のセンターです。高次脳(大脳および辺縁系)の情動・認知—行動系さらには大脳の下にある大脳基底核や大脳皮質運動野の運動調節—出力系と視床下部は密接な神経連絡をしています。さらに視床下部は、末梢から血糖やインスリン(膵臓から分泌)あるいはレプチン(脂肪細胞から分泌)などの化学シグナルを直接うけています。そのほか、視床下部は、迷走神経を介して下位脳幹に伝達された末梢の空腹あるいは満腹などの神経情報を神経性にうけています。

ところで、視床下部には多数の神経核があることが分っていますが、それらのうち弓状核とよばれている場所には摂食促進・抑制調節を行なうニューロン群が豊富に存在しています。また、外側視床下部という部位は摂食センターとよばれており、そこには摂食促進ニューロンが多数分布しています。一方、腹内側核は満腹センターとよばれており、そこには摂食抑制ニューロンが多数みられます。さらに、各部位に存在しているニューロンは、お互いに密接でかつ複雑なニューロンネットワークをつくっています。視床下部で生じた摂食促進・抑制シグナルは、

神経を介して中脳を経て延髄に伝達されます。ここから種々の末梢臓器に神経の情報が伝達され、消化吸收、エネルギー代謝調節など、生体の恒常性の維持がはかられます。

【GPCRリガンドと摂食調節】

ところで、生体システムの恒常性の維持に重要な役割をなすホルモン、とりわけペプチド性ホルモンは生体内に数多く存在することが知られています。今までの研究により、それらの多くのものは G タンパク質共役型受容体 (GPCR) に作用する因子 (内在性リガンド) であることが分ってきました。ポストゲノム時代を迎え、遺伝子からタンパク質・ペプチドの機能解明に研究の重点が移ってきています。これら GPCR リガンドの発見されるスピードは、今後さらに加速すると予想されています。

既に発表されたヒトゲノム情報からは、150~200 種類の未知の機能をもった GPCR (オーファン受容体) の存在が指摘されています。この分野での我が国の研究者による貢献は非常に大きく、柳沢、桜井によるオレキシンの発見、藤野らの武田薬品のグループによるプロラクチン放出ペプチド、ガラニン様ペプチド (GALP)、アペリン、メタスチン等の発見、寒川および児島によるグレリンの発見などが次々となされてきました。とくに摂食調節に関係する GPCR リガンドは多数発見されており、さらに機能解析も現在盛んに行われています。とくにグレリン研究は世界的にみても非常に注目を集めており、2002 年の Nature Medicine 5月号では寒川、児島についての記事が掲載され、過去2年間世界でもっとも論文引用数の多いことが明らかにされています。これまでの多くの研究者によって、GPCR は強力な生理作用を持った内因性リガンドの受容体であることが明らかとなり、そのリガンドの探索と機能解析は医学、薬学的見地からみて社会的意義がきわめて高いといつてよいと考えられます。本講演ではとくに摂食調節に深く関与する重要な GPCR リガンドであるオレキシン、グレリン、GALP の脳内における分布とそれらのニューロンネットワーク研究を紹介し、食欲調節研究の最前線を紹介しました。

(1) オレキシン

オレキシンは摂食促進作用をもつ神経ペプチドであることが明らかになっている GPCR リガンドの一つです。免疫組織化学的観察により、オレキシンニューロンは摂食中枢である外側視床下部とその周辺に分布しています。オレキシンニューロンからの神経線維は、視床下部内に密に分布していることも明らかになっています。視床下部以外にも、オレキシンニューロンの線維は「匂い」に関する領域である嗅三角、嗅索にかけて分布しています。またオレキシンニューロンの線維とその終末は、新皮質、海馬、中脳、小脳、橋、延髄など脳内に広く分布しています。外側視床下部には、摂食促進作用のある MCH を含有するニューロンが分布しているが、オレキシンはメラニン凝集ホルモン (MCH) と同じ細胞内で共存はみられないことから、両者はまったく独立して摂食促進作用をもつと考えられています。我々の電子顕微鏡レベルでの観察結果から、オレキシンと MCH を含有するニューロン間にシナプス形成があり、両ニューロンは摂食促進作用を協同して行なっている可能性もあると考えられます。またオレキシンニューロンは末梢からの摂食抑制シグナルであるレプチンの受容体を発現していることから、オレキシンはレプチンの作用も受けていると考えられます。さらにオレキシンニューロンは、摂食促進作用のあるニュー

ロペプチド Y (NPY)ニューロンの神経支配を受けています。NPY がオレキシンを介して摂食調節を行なっている可能性も考えられます。一方、満腹中枢の腹内側核にはレプチン受容体を発現するニューロンがみられるが、それらはオレキシンニューロンの神経支配をうけています。したがって、オレキシンが摂食ニューロンを促進的に、満腹ニューロンを抑制的に神経支配していると考えられます。

ところで最近の研究により、オレキシンは摂食調節作用以外にも睡眠・覚醒やその他の精神活動の調節に関与していることが明らかになってきています。視床下部後部に覚醒作用のあるヒスタミンを含有するニューロンが存在し、オレキシンがヒスタミンニューロンを興奮性に神経支配していることも明らかになっています。また、オレキシンの機能障害によってナルコレプシーが生じることが、オレキシン遺伝子欠損マウスを用いた研究で明らかにされました。ナルコレプシーなどの覚醒・睡眠障害の病因の一つに、オレキシンあるいはその受容体の異常が考えられているが、その原因の一つにヒスタミンニューロンを介する作用もあるのではないかと推察されています。また、オレキシンニューロンは快感神経である中脳のA10神経において、「快感物質」として知られているドーパミンニューロンを神経支配していることから、オレキシンがドーパミンを介して他の高次機能を調節している可能性も考えられます。

最近桜井らは、オレキシンニューロンの神経支配を網羅的に特定することのできるトランスジェニックマウスを作成することに成功しました。この遺伝子改変マウスでは、脳内のオレキシンニューロンを神経支配するニューロン群の起始部位が緑色蛍光を発していました。さらにその機能的意義を解明するために、我々は神経伝達物質の抗体との二重免疫染色を行ない、オレキシンニューロンを神経支配するニューロンの脳内マッピングを共同で行ないました。この遺伝子改変動物を用いた研究により、オレキシンニューロンの実体がより明らかになってくると考えられ、オレキシンによる摂食、睡眠、覚醒作用などの全容解明がなされる日も近いでしょう。

(2) グレリン

グレリンは、1999年寒川らによって胃壁から抽出され構造決定されたGPCRリガンドの一つであり、強力な摂食促進作用をもっています。グレリンには、心循環器系への作用や骨代謝亢進など、成長ホルモンの産生および分泌刺激を介する種々の作用をもっていることが知られています。脳内におけるグレリンニューロンは弓状核の腹外側部に分布しています。グレリンニューロンの神経線維は、脳内(新皮質、扁桃核、分界条、中隔、視交叉上核、脳弓周囲、室周囲部、室傍核、外側野、腹内側核、視床下部背内側核、手綱)に広く分布しています。また、グレリンニューロンは摂食中枢以外の他の自律神経調節領域へも投射していることから、グレリンは摂食調節以外にも様々な生理作用をもっていると考えられます。

ところで、視床下部弓状核において NPY ニューロンはグレリンニューロンの神経支配をうけていることから、グレリンは NPY を介した摂食促進作用を行っていると考えられます。グレリンは NPY ニューロンの神経活動を活性化し、POMC ニューロンを抑制することが電気生理学的実験により明らかになっています。最近、我々は、NPY ニューロンの終末がグレリンニューロンとシナプスを形成していることを電子顕微鏡レベルで明らかにしました。さらに、グレリンはオレキシンを介して摂食促進作用を行うことも明らかになっています。オレキシンニューロンは NPY ニュ

ーロンによって神経支配を受けていることから、グレリンによるオレキシンへの情報伝達には、一部 NPY を介した調節機構の存在も考えられます。グレリンはオレキシンと NPY の両方を介する経路で摂食促進作用を行っているのではないかと考えられます。最近、我々は末梢の胃の内分泌細胞から分泌されるグレリンが迷走神経を刺激して脳幹に情報を伝達し、さらに視床下部の NPY ニューロンに摂食促進シグナルを伝える経路の存在を明らかにしました。

(3) ガラニン様ペプチド (GALP)

我々の研究室を中心として、GALP ニューロンの脳内分布やニューロンネットワークが解明されてきています。GALP ニューロンは、摂食調節に深く関与する視床下部の弓状核にみられています。GALP ニューロンの終末は、脳内(視床下部室傍核、分界条、視索上核、内側視索前野、腹側外側中隔核、視床下部脳室周囲核)に広く分布しています。

最近の研究により、GALP ニューロンは種々の摂食促進および抑制物質を含むニューロンと神経相関することが明らかになってきています。弓状核においてほとんどの GALP ニューロンはレプチン受容体を発現しており、POMC (α -MSH)とは一部共存していることも明らかになっています。また GALP ニューロンの一部はオレキシンレセプターを発現することも分っています。さらに、GALP ニューロンは NPY とオレキシンニューロンによって神経支配されていることも明らかになりました。GALP ニューロンは摂食抑制系(レプチン)と摂食促進系(NPY とオレキシン)の両方の調節を受けていると考えられます。さらに GALP ニューロンがどのニューロンを神経支配しているかをしらべたところ、外側視床下部において GALP がオレキシンおよび MCH ニューロンを神経支配していることが分かりました。GALP はオレキシンや MCH ニューロンを介して摂食促進作用を行なうのではないかと考えられます。またラットを用いた投与実験では、GALP の短期投与により摂食促進作用がみられ、長期投与により摂食抑制作用がみられます。その理由の一つとして、GALP と POMC(α -MSH)が同一細胞内に共存していることが考えられます。

GALP は視床下部内の様々なニューロンと密接なニューロンネットワークをつくり、摂食調節を行っている可能性があります。また GALP とオレキシンニューロンは密接な神経相関がみられることから、GALP は摂食調節のみならず覚醒作用にも関与している可能性もあります。さらに GALP ニューロンは視床下部の前方(内側視索前野)で、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(LHRH)ニューロンと神経相関をしています。我々は LHRH ニューロンに緑色蛍光タンパク質(EGFP)を発現させたトランスジェニックラット(日医大佐久間教授の研究室で作成)を用いて観察を行ない、GALP ニューロンの終末が LHRH ニューロンにシナプス形成をしていることを明らかにしました。GALP は摂食、睡眠および生殖を調節するニューロンと密な神経連絡を持つことから、種々の自律神経活動に GALP が深く関与している可能性があります。現在我々は、ラットおよびマウスを用いて経鼻的に GALP を投与して摂食抑制あるいは体重減少を起こさせることができるか否かをしらべています。将来的に創薬展開ができれば幸いです。

【摂食調節とグリーディーゼン(がつつ遺伝子)仮説】

肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常が集積する病態はメタボリック症候群と呼ばれており、その数は日本においては現在1000万人を超えるといわれています。

1962年にNeelによって提唱された儉約遺伝子仮説(Thrifty Gene Theory)は、長い飢餓の時代に生き残って進化してきた人類の歴史を考えると、エネルギーを蓄積しやすい遺伝子をもった人間が生存してきたといえなくもありません。しかし現代病のメタボリック症候群にはこの「儉約遺伝子」の関与は少ないと考えられます。その理由として、これまで解明された自然発症肥満動物モデルやヒトの遺伝子性肥満症においては、病因遺伝子として「儉約遺伝子」は見つかっていないからです。その反対に、ほとんどが過食あるいは貪食を引き起こす遺伝子異常によってメタボリック症候群が発症すると考えられています。生存のために「グリーディーゼン」、すなわち「がつつ遺伝子」を我々人間は先祖から引き継いでいるというグリーディーゼン仮説(Greedy Gene Theory)の考え方もあります。メタボリック症候群の新規発症は、肥満度に比例して増加することが証明されており、その対策においては過食に対する対策がきわめて重要であるといつてよいでしょう。これまで肥満やエネルギー代謝異常の病因を解明する上では儉約遺伝子が重要視されてきていますが、「儉約遺伝子」より「がつつ遺伝子」が摂食調節とエネルギー代謝調節をバランスよく積極的に行っているのではないかと考えられます。

近年の多数の肥満研究の結果から、肥満は摂食とエネルギー代謝のバランスによって生じることが明らかとなり、内因性の調節因子として GPCR およびそのリガンドの重要性が強く認識されてきています。今後の摂食調節研究においては、新規 GPCR リガンドを探索し、摂食・エネルギー代謝を標的に機能解析を行うことが必要であるといつてよいでしょう。さらに新規生理活性物質探索と機能解析の新しいアッセイ系の開発と新規生理活性物質のトランスレーショナルな研究をおこない、生体システムとその機能との連関の解明を目指し、「がつつ遺伝子」の分子基盤を明らかにすることが求められています。

【おわりに】

食欲調節に関与している GPCR リガンドである神経ペプチドは、睡眠・覚醒・生殖など種々の機能調節を脳内で複雑なニューロンネットワークを介して行っていることが明らかになっています。この研究領域における日本人の貢献度はきわめて高く、日本における摂食調節研究は世界の最先端を走っているといつても過言ではありません。現在、摂食調節に関係する新規 GPCR リガンドの探索によってニューロペプチド W(NPW)、ニューロペプチド B(NPB)、ニューロメジン U などの新規 GPCR リガンドが次々に日本人の手によって発見され、それらの機能が解明されてきています。我々の摂食調節研究が、ヒトの食欲調節のニューロンネットワークの解析と既知および未知の GPCR リガンドの機能解明に貢献し、近い将来「がつつ遺伝子」を GPCR リガンドで機能調節することができるのではないかと考えています。

参考文献

- 1) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanabe H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Yanagisawa M: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 573-585 (1998)
- 2) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660 (1999)
- 3) Guan JL, Uehara K, Lu S, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Yanagisawa M, Shioda S: Reciprocal synaptic relationship between orexin- and melanin-concentrating hormone-containing neurons in the rat lateral hypothalamus: a novel circuit implicated in feeding regulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:1523-1532 (2002)
- 4) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JL, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M: Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451 (1999)
- 5) Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, Kageyama H, Kunita S, Takahashi S, Goto K, Koyama Y, Shioda S, Yanagisawa M: Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron* 46: 297-308 (2005)
- 6) Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*. 144: 1506-1512 (2003)
- 7) Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab* 4: 323-331 (2006)
- 8) Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, Ogi K, Matsui H, Harada M, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M: Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 274: 37041-37045 (1999)
- 9) Takenoya F, Funahashi H, Matsumoto H, Ohtaki T, Katoh S, Kageyama H, Suzuki R, Takeuchi M, Shioda S: Galanin-like peptide is co-localized with alpha-melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. *Neurosci Lett* 331: 119-122 (2002)
- 10) Takenoya F, Guan JL, Kato M, Sakuma Y, Kintaka Y, Kitamura Y, Kitamura S, Okuda H, Takeuchi M, Kageyama H, Shioda S: Neural interaction between galanin-like peptide (GALP)-

and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-containing neurons. *Peptides* 27: 2885-2893 (2006)

11) 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* 325: 513-519 (2008)

12) 中尾一和：現在病としてのmetabolic syndromeの意義と今後の課題 *日本臨床 増刊*9: 1-6 (2006)

13) 塩田清二、竹ノ谷文子、影山晴秋：視床下部性ペプチドによる食欲調節の神経連関 *内分泌・糖尿病科* 25: 86-93 (2007)