

# 空腹・満腹のメカニズム

## —中枢性摂食調節機構について—

太田 一樹 (管理栄養学科・教授)

### <はじめに>

摂食は、生体のエネルギー供給に不可欠である。1950年代に視床下部 (hypothalamus) に空腹 (摂食) 中枢、満腹中枢が発見されて後、およそ半世紀の間、この二つの中枢によって摂食が調節されていると考えられてきた (二重支配説)。1994年に脂肪細胞から摂食抑制ホルモンであるレプチン (leptin) が発見され、その作用機序が明らかになるにつれて、摂食調節についての研究は大きく進歩してきた。現在では、視床下部をはじめ中枢神経系の様々な領域が摂食に関与することが明らかになってきている。ここでは、摂食において最も重要な中枢と考えられている視床下部における摂食調節機構について、生理的な状態と、がん性悪液質の食思不振時に分けて概説する。

### 1. 生理的な状態における摂食調節

#### <視床下部とは>

間脳に属する視床下部は、内部環境の恒常性を維持し、外部環境へ適応するための統合中枢である。体温、体内時計、覚醒、睡眠、飲水、摂食、自律神経、内分泌などを調節している。

視床下部は、いくつかの領域に分類される。例えば視床下部視索前野には体温調節中枢が、視交叉上核には体内時計中枢が存在する。視床下部前部および中部内側部は副交感神経系の中核として、視床下部中部外側部および後部は交感神経系の中核としての機能を有している。副腎皮質の糖質コルチコイド分泌を調節している副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの神経細胞体は室傍核に、成長ホルモンの分泌を調節している成長ホルモン放出ホルモンのそれは弓状核に存在するなど、視床下部は内分泌系の中核としても機能している。

このように、視床下部は、体内環境の恒常性 (ホメオスタシス) を維持するうえで最も重要な役目を果たしている。

#### <視床下部における摂食調節の二重支配説>

##### 1. 摂食調節の中核説

血中グルコース濃度が下がると空腹感が出現し、食事をして血中グルコース濃度が上がると満腹感が出現する。1885年、**Claud Bernard** は、脳幹部を穿刺することによって糖尿を生起したことから、脳が糖代謝を調節していることを始めて示した<sup>(1)</sup>。1912年、**Aschner** は、間脳に糖代謝中枢があることを発見し、その部を視丘下糖中枢と名付けた。1940年、**Hetherington** と **Ranson** が、視床下部腹内側核 (VMH: ventromedial hypothalamus) の電氣的破壊で摂食量が増え、体重が増加することを発見した<sup>(2)</sup>。1951年には、**Anand** と **Brobeck** が、視床下部外側野 (LHA: lateral hypothalamic area) の電氣的破壊で摂食量が

減り、体重減少をきたすことを発見し<sup>(3)</sup>、腹内側核は満腹中枢、外側野は空腹中枢と名づけられた。

その後も、カイニン酸やイボテン酸による神経細胞体の化学的な破壊実験や、慢性電極埋め込みによる視床下部の刺激実験などが行われ、これらの実験によっても電氣的破壊と同様の結果が得られたことから、摂食調節における腹内側核、外側野の重要性が確認された。

## 2. 糖定常説とグルコースによる視床下部ニューロンの応答性

1950年代にMayerによって、糖定常説 (glucostatic theory) が提唱された。これは、視床下部におけるグルコース利用率が刺激となって空腹感、満腹感が引き起こされるという説で、動脈と静脈におけるグルコース濃度の差が小さいと空腹感が生じ、差が大きいと満腹感が生じるというものである<sup>(4)</sup>。

1960年代には大村らによって、グルコース濃度の変化に応答する神経細胞が腹内側核や外側野に存在することが明らかになった<sup>(5)</sup>。腹内側核にはグルコース濃度の上昇により脱分極をおこし興奮する性質を有する神経細胞が、外側野にはグルコース濃度低下を感受する神経細胞が存在することが明らかとなり、それぞれグルコース受容性 (GR: glucose-responsive) ニューロン、グルコース感受性 (GS: glucose-sensitive) ニューロンと名づけられた。

## 3. 摂食調節の末梢説

末梢説とは、胃に内容物がないときには胃が空腹収縮をおこすことで空腹感が発生し、食事によって胃が伸展すると満腹感が発生することを基本とする説である。しかし、絶食下においても血中にグルコースを投与するなどの処置で空腹感が消失すること、胃を全部摘出して食事によって満腹感が得られることなどから、中枢説の方がより重要であるとされた。

## 4. 摂食調節の二重支配説

上記の実験などを通じて、視床下部における腹内側核と外側野による二重支配説が提唱された。すなわち、視床下部には摂食調節中枢が存在し、主としてグルコース濃度の変動に対して、満腹中枢 (腹内側核) と空腹中枢 (外側野) の両者が、互いに相反する神経活動を示すことで摂食が調節されているとする説である。

この二重支配説をもとに、様々な検討がなされた。例えば、絶食によって脂肪が分解されると、血中遊離脂肪酸濃度が上昇する。この遊離脂肪酸は腹内側核の GR ニューロンの活動を低下させ、外側野の GS ニューロンの活動を上昇させることが示された。また、血中グルコース濃度が上昇すると膵臓からインスリンが放出されるが、インスリンは腹内側核に作用して GR ニューロンの活動を上昇させることも明らかになった。これらの結果は、絶食による遊離脂肪酸上昇は視床下部ニューロンに作用して摂食を促し、食事によって放出されるインスリンは摂食を抑制させる方向に働くことから、空腹中枢、満腹中枢の概念を支持した。

## 5. 中枢神経系における代表的な神経伝達物質

脳幹に神経細胞体が存在し、脳の広い範囲に線維を送っている系として、セロトニン系、ノルアドレナリン系、ドーパミン系、アセチルコリン系などが知られている。これらについても検討が行われ、次の系について摂食に及ぼす影響が確認された。

### ① セロトニン系

中脳から延髄にわたる縫線核に神経細胞体が存在し、睡眠や気分などに関与する。セロトニン系の活動亢進は、セロトニン 1 (5-HT<sub>1</sub>) 受容体を介して、外側野の神経活動を低下させるなど、この系の視床下部への入力摂食抑制にも関与している。

### ② ノルアドレナリン系

橋の青斑核に神経細胞体が存在し、気分の高揚や睡眠などに関与する神経系である。この系の活動増加によって、腹内側核の神経活動が増加し、外側野の活動が低下するなど、この系の視床下部への入力は摂食抑制にも影響を与えている。

### ③ ドーパミン系

この系は、錐体外路系として運動の調節などに関与する神経系であり、その神経細胞体は、脳幹の黒質や腹側被蓋野などに存在する。このうち、脳幹の腹側被蓋野から視床下部へ投射する神経系は、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を介して外側野の神経活動を低下させるなど、摂食抑制に働いていると考えられている。なお、黒質や腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の一部は、グルコース濃度に応答することが知られている。

以上のように、胃の空腹収縮（末梢説）は空腹感が出現する一因ではあるものの、中枢説の方がより重要であるとする摂食調節の古典的概念が確立した。この腹内側核と外側野の二重支配による摂食調節の考え方は1980年代まで主流であった（図1）。

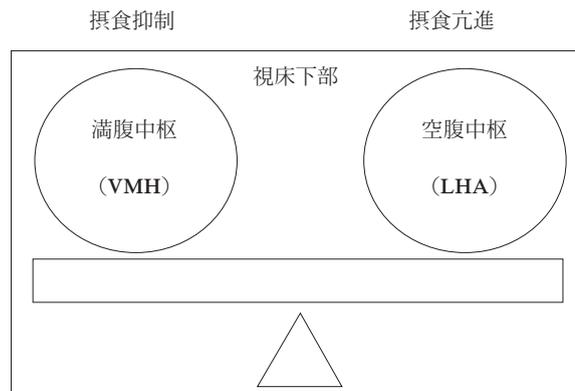


図1 視床下部における摂食調節の二重支配説

二重支配説とは、満腹中枢と空腹中枢の二つの中枢によって摂食が調節されているとする説で、満腹中枢が優位になると満腹感が、空腹中枢が優位になると空腹感が生じる。

VMH：腹内側核、LHA：外側野

### <レプチンの発見>

レプチンは1994年、遺伝性肥満 *ob/ob* マウスの病因遺伝子として、Friedman らにより発見された<sup>(6)</sup>。また、別の遺伝性肥満 *db/db* マウスはレプチン受容体の遺伝子に異常があることも明らかになり、レプチンが末梢組織のエネルギー状態を伝達する重要なホルモンとして認識された。レプチンの遺伝子発現は脂肪組織に特異的に認められ、ヒトの循環血中には146アミノ酸からなる成熟型のレプチンが存在している。レプチンは、主に視床下部に作用し、摂食抑制作用や、交感神経活動亢進などによるエネルギー消費亢進作用を引き起こす。血中のレプチン濃度は長期の絶食状態で減少、過食状態で増加している。つまり、体内のエネルギーバランスが正の時には脂肪細胞からの分泌量が増加し、摂食抑制やエネルギー消費亢進を行っていると考えられている。レプチン受容体は、視床下部でも弓状核、外側野、室傍核、背内側核や腹内側核などに豊富に存在している。ただし、レプチンを神経核に微量投与した実験によれば、レプチンによる摂食抑制作用は、腹内側核や外側野に比べて、弓状核への投与でもっとも強力である<sup>(7)</sup>。また、レプチンの各種神経ペプチドに対する研究などが進められた結果、現在では、弓状核を介した経路はレプチンによる摂食抑制作用に特に重要であると考えられている<sup>(8)</sup>。

### <視床下部における摂食調節機構の新たな知見>

摂食調節に関する従来の考えは、腹内側核と外側野による二重支配説がその主流であり、神経回路網や摂食関連物質の相互作用などについては不明なことが多かった。レプチンの発見とその作用機序の研究を通じて、レプチンを軸にした神経回路網や物質間の相互作用についての解析が飛躍的に進んだ。新たな摂食調節分子の発見も加わり、視床下部における摂食調節機構についての理解も、次に述べるように従来の二重支配説から大きく変わってきている<sup>(9)(10)</sup>。

#### 1. 摂食抑制系

##### ① 色素細胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH)

弓状核の外側部には、摂食抑制に関与する POMC (proopiomelanocortin) と、CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) を産生する POMC/CART ニューロンが存在する。POMC 前駆体から  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone) が産生される。POMC ニューロンは、室傍核や外側野に線維を送り、メラノコルチン 4 受容体 (MC4-R) などを介して摂食を抑制する。レプチンは POMC や CART の発現を上昇させる。

##### ② 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) ・ウロコルチン (UCN) 系

CRH (corticotropin-releasing hormone) は主に 1 型受容体 (CRHR1) と、UCN II や UCN III は 2 型受容体 (CRHR2) と親和性を示す。CRH ニューロンは室傍核に存在し、下垂体からの ACTH 放出に関与する。また、摂食抑制や熱産生にも関与している。UCN II はストレス応答からの回復期に重要な役割を果たしていると考えられている。UCN II は、室傍核、弓状核、脳幹の青斑核などに認められ、摂食抑制に関与している。腹内側核には CRHR2 の存在が確認されており、レプチンによって、腹内側核の CRHR2 の発現が増加する<sup>(11)</sup>。

### ③ 脳由来神経栄養因子 (BDNF)

**BDNF (brain-derived neurotrophic factor)** は、神経回路網の形成、記憶や学習の形成などに関与する。腹内側核に発現している **BDNF** は、レプチンやコレシストキニン (**CCK**) の下流で摂食抑制に関与しており、絶食によって腹内側核の **BDNF mRNA** の発現低下が観察される<sup>(12)</sup>。

### ④ ヒスタミン (histamine)

ヒスタミン系は、視床下部の結節乳頭核 (**TMN: tuberomammillary nucleus**) に始まり、脳の広範な領域に神経線維を送っている神経系であり、興奮作用と抑制作用の両作用を有する。興奮作用としては、覚醒の増加、学習と記憶の増強、自発運動の増加、侵害刺激に対する痛み受容の増強などが、抑制作用としては、痙攣抑制、ストレスに対しての過剰な興奮の抑制などがある。このヒスタミン系による抑制作用の一つとして、摂食抑制作用がある<sup>(13)</sup>。

その他、摂食抑制に作用する物質としては、視床下部視交叉上核に存在するニューロメジン **S**、視床下部、脳幹、消化管などに幅広く分布するニューロメジン **U**、弓状核や室傍核などで産生されるニューテンシンなどがあげられる。

## 2. 摂食亢進系

### ① ニューロペプチド **Y** (**NPY**) /アグーチ関連蛋白質 (**AgRP**)

**NPY (neuropeptide Y)** /**AgRP (agouti-related protein)** の神経細胞体は内側弓状核に多く存在し、室傍核や外側野などに線維を送り、摂食亢進に働いている。**NPY** は室傍核における **CRH** の合成、分泌を抑制する。**AgRP** は、長時間持続する摂食亢進作用をもち、メラノコルチン受容体に拮抗することで、摂食亢進作用を示す。レプチンは、**NPY/AgRP** ニューロンの活動を抑制する<sup>(14)</sup>。

### ② メラニン凝集ホルモン (**MCH**)

**MCH (melanocyte concentrating hormone)** ニューロンは、外側野や不確帯に存在し、大脳皮質、海馬、扁桃体など脳の幅広い領域に投射している。**MCH** 遺伝子欠損マウスは野生型に比べて摂食量低下、代謝亢進、体重減少をきたすことなどから、**MCH** ニューロンは摂食亢進や代謝抑制などに関与していると考えられている。少なくとも外側野の **MCH** ニューロンは、レプチン受容体を発現している<sup>(15)</sup>。

### ③ オレキシン (**ORX**)

**ORX (orexin)** ニューロンの神経細胞体は、視床下部外側野に存在し、覚醒維持、モチベーションの維持に重要な系であり、摂食亢進にも関与している。**ORX** ニューロンは、視床下部 (弓状核、腹内側核、室傍核、結節乳頭核など)、縫線核、青斑核、前脳基底部などのコリン作動性神経の起始核、大脳など広い範囲に線維を投射している。一方、扁桃体、分界条床核、脳幹のセロトニン系、ノルアドレナリン系など広い範囲から入力を受け

ている。脳幹からのセロトニンやノルアドレナリンは、**ORX** ニューロン活動を抑制するのに対して、**ORX** ニューロンはこれらモノアミン系を活性化する<sup>(16)</sup>。

#### ④ ガラニン (galanin)

ガラニンは、弓状核や室傍核などの中枢神経系や消化管で発現し、認知機能、覚醒・睡眠、摂食亢進などに関与する。ガラニンによる摂食亢進作用は、脂肪摂取が特徴的で、高脂肪食を摂取すると室傍核のガラニン発現が増加することが報告されている。ガラニンの受容体は視床下部、中脳、脳幹、消化管などに幅広く分布している<sup>(17)</sup>。

#### <視床下部において摂食調節に関与している領域>

レプチンの作用機序の解明を軸として、従来の腹内側核や外側野に加えて、次のような領域も摂食調節に重要であることが明らかになってきた。

##### 1. 弓状核 (ARC)

レプチンの作用部位の解析の中で、弓状核 (**ARC**: arcuate nucleus) が摂食調節に重要な働きをしていることが明らかになった。弓状核の内側部には、摂食亢進系の **NPY/AgRP** ニューロンが、外側部には、摂食抑制系の **POMC/CART** ニューロンが存在している。レプチンは、**NPY/AgRP** ニューロンに対しては抑制的に、**POMC/CART** ニューロンに対しては促進的に作用する。**NPY/AgRP** ニューロン抑制の情報は、外側野に伝達される。**POMC/AgRP** ニューロン促進によって  $\alpha$ -**MSH** が放出され、室傍核のメラノコルチン 4 型受容体に結合することで、摂食抑制を引き起こす。このように、レプチンによる摂食抑制作用に、弓状核のニューロンは重要な役割を果たしていると考えられている<sup>(8)(18)</sup>。

弓状核には、**GS** ニューロンと **GR** ニューロンの両者が存在し、血中グルコース濃度を感知する領域である可能性も示唆されている。脳内の血管は他の組織に分布する毛細血管と異なる構造をもっている。他の組織では、細胞が必要とする物質は、毛細血管を構成する血管内皮細胞の間隙を通して、あるいは内皮細胞を通過して運び込まれる。これに対して脳内の毛細血管は、脳を保護する目的で、容易に血管内の物質が脳内に通過しない構造になっており、血液脳関門 (**BBB**: Blood—brain barrier) という。**BBB** は、血管内皮細胞が密着結合して間隙がなく、毛細血管の神経細胞側にグリア細胞が取り巻いて、特定の物質のみを通過させる輸送系をもっている。毛細血管中のグルコースも、**BBB** を構成する血管内皮細胞上のグルコース輸送担体 1 (**Glut1**) によって脳内に拡散し、その後、アストロサイトと呼ばれるグリア細胞上に発現している **Glut1** と神経細胞に発現している **Glut3** によって各々の細胞内に取り込まれる。脳には脳室周囲器官と呼ばれる **BBB** がない領域が存在する。弓状核に接して存在する正中隆起も脳室周囲器官の一つである。血液中のグルコースは、この正中隆起を介して弓状核で感知されているとする説がある<sup>(19)</sup>。血中のレプチンについても、正中隆起から脳内に侵入し、弓状核のニューロンに作用する可能性が報告されている。

##### 2. 室傍核 (PVN)

室傍核 (**PVN**: paraventricular nucleus) にも **GS** ニューロンと **GR** ニューロンの両者が

存在している。室傍核の CRH /UCN 系ニューロンは、腹内側核に線維を送っており、2 型受容体を介して、摂食抑制に働く<sup>(18)</sup>。

### 3. 視交叉上核 (SCN)

視交叉上核 (SCN : suprachiasmatic nucleus) は、哺乳類における概日時計の中核であり、睡眠や活動といった行動リズムを支配することから中枢時計と呼ばれている。多くのホルモンの血中濃度は日内変動を示すが、視床下部-下垂体-副腎系 (CRH-ACTH-糖質コルチコイド系) を例にとると、視交叉上核からの時間情報が室傍核に神経性に伝達されることで血中糖質コルチコイドのサーカディアンリズムが形成されている。摂食行動にも日内リズムが存在するが、視交叉上核は、室傍核や腹内側核、外側野など、視床下部でも摂食に参与する領域に情報を送っており、これらの領域を介した摂食の日内リズム形成にも関与していると考えられている<sup>(20)</sup>。

### 4. 背内側核 (DMH)

背内側核 (DMH : dorsomedial hypothalamus) にも GS ニューロンと GR ニューロンの両者が存在する。空腹系と満腹系は、背内側核を介して相互に連絡している。背内側核は視交叉上核からも線維性の入力を受けており、体内時計にも関与している。日々の摂食行動に従って、背内側核に時計関連遺伝子が発現することなどから、背内側核が摂食の日内リズムに関与しているとの報告も散見されるが、詳細は不明である<sup>(21)</sup>。

## <消化管ペプチド>

消化管から放出されるペプチドの中には、視床下部に作用して摂食調節に関与するものがあり、その作用機序についても検討が行われている。コレシストキニン、ペプチド YY、グルカゴン様ペプチド-1 は摂食抑制に、グレリンは摂食亢進に働いている<sup>(22)(23)</sup>。

### 1. コレシストキニン (CCK)

コレシストキニン (CCK : cholecystokinin) は、1973年に十二指腸の I 細胞で発見された。CCK は、食物中の脂肪やタンパク質中間消化産物などにより、主に十二指腸粘膜上皮の内分泌細胞から放出され、膵臓や胆嚢に作用して膵酵素や胆汁の十二指腸への排出を促進する。CCK によって、求心性迷走神経の活動は増加する。その情報は延髄の孤束核に伝達され、そこでニューロンをかえて視床下部へと伝達され、摂食抑制作用を示す。

### 2. ペプチド YY (PYY)

ペプチド YY (PYY : peptide tyrosine-tyrosine) は、38個のアミノ酸からなる消化管ペプチドで、1980年に腸管から発見された。PYY は、主に食物中の脂質による刺激で、回腸、結腸などから分泌され、膵外分泌抑制作用、胃排出遅延、小腸内通過遅延作用などを示す。CCK と同様に、求心性迷走神経活動を増加させ、延髄孤束核を介して視床下部へと情報が伝達され、摂食抑制作用を示す。PYY の受容体は弓状核の神経細胞にも認められ、末梢投与した PYY で弓状核の神経活動が変化する。

### 3. グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1: glucagon-like peptide-1) は、1980年に延髄の孤束核で、1987年に腸管のL細胞で発見された。食物摂取によって、下部小腸粘膜上皮のL細胞からGLP-1が分泌される。血中のグルコース濃度が上昇すると膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞からインスリンが分泌されるが、GLP-1はこのインスリン分泌を促進する。GLP-1には $\alpha$ 細胞からのグルカゴン分泌抑制作用、胃排出遅延作用もある。全身投与したGLP-1は摂食抑制作用を示す。GLP-1の受容体は視床下部POMCニューロンに認められる。GLP-1による摂食抑制作用は、視床下部への直接作用、あるいは求心性迷走神経を通じて延髄孤束核を介した視床下部への作用によって引き起こされていると考えられている。

### 4. グレリン (ghrelin)

1999年に発見されたグレリンは、28個のアミノ酸からなるペプチドホルモンである。空腹や低血糖により、主に胃の内分泌細胞から放出される。グレリンは、求心性迷走神経活動を低下させ、情報が延髄孤束核を介して視床下部に伝えられることで、摂食亢進作用を示すと考えられている。血中グレリン濃度は、BMI (body mass index) と負の相関関係を認める。また各食前に高値を示し、摂食後に速やかに低下する。これらの結果からグレリンは、長期および短期のエネルギー代謝調節の両者に関与していることが示唆される。グレリンは成長ホルモン分泌促進作用も示す。

## II. がん性悪液質における摂食抑制機構

悪液質とは、がん、重症感染症、リウマチ、心不全など、多くの基礎疾患に合併して認められる病態であり、強い摂食抑制や体重減少を引き起こす。がん性悪液質は食欲不振、体脂肪量や筋肉量の減少などを主徴とする病態であり、がん患者の60~80%に認められる。がん性悪液質の成因は必ずしも単一ではないものの、がんあるいは担がん宿主から放出されるサイトカインは摂食抑制に大きな役割を果たしていることが知られている。

サイトカインとは、免疫担当細胞から分泌されるタンパク質で、細胞間相互作用に重要な役割を果たしている種々の活性物質のことをいう。サイトカインの生理活性には様々なものがあるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、中でもインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ : interleukin-1 $\beta$ ) や腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ ) は炎症性サイトカインの代表として広く知られている。

がん性悪液質における食思不振症においても、これら炎症性サイトカインの血中濃度上昇が大きく関与していると考えられている。摂食抑制ホルモンであるレプチン自体の産生は、がん性悪液質の状態では、体脂肪の減少などにより低下することが報告されている<sup>(24)</sup>。一方で、がん性悪液質の状態では、IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインは、レプチン様シグナルを脳内視床下部に伝えることで食思不振や持続する体重減少を引き起こす。これは、サイトカインによって体脂肪が十分量存在するという誤った情報が脳に伝えられ、満腹感が出現するためである<sup>(25)</sup>。サイトカインによる摂食抑制については、血中グルコース濃度が低下しても、空腹感が出現しない特徴をもつ。例えばマウスにおいて、IL-1 $\beta$ を全身単回投与すると、8時間後の血糖値は投与前の70%程度にまで低下するが、摂食量も対照群に比べて有意に低下する<sup>(26)</sup>。

がん性悪液質の状態において、炎症性サイトカインは、次のような機序で摂食抑制を示す<sup>(27)(28)</sup>。① 弓状核 **POMC** ニューロンを恒常的に活性化させる。**POMC** ニューロンの活性化はメラノコルチン 4 型受容体を介して摂食抑制に働く。② 視床下部に投射するセロトニン神経系を活性化させ、視床下部におけるセロトニン受容体発現を増加させる。③ 室傍核や弓状核の **CRH** ニューロンを活性化させる。④ 弓状核 **NPY/AgRP** 系を中心とした摂食促進系システムの応答不全を起こす。なお、炎症性サイトカインによる摂食抑制作用は、中枢への直接作用のみならず、胃組織のグレリン発現や、求心性迷走神経活動の修飾など、視床下部以外への作用を介した機序も知られている<sup>(27)(29)</sup>。

担がん動物では視床下部の **IL-1 mRNA** 発現が亢進し、脳脊髄液の **IL-1** 濃度が上昇するという報告がある<sup>(30)</sup>。脳内の **TNF- $\alpha$**  は、腹内側核に作用して、その神経活動を変化させる<sup>(31)</sup>。一方、末梢のがん組織や免疫担当細胞などで産生された炎症性サイトカインについては、一般に **BBB** を通過しないとされている。このため、末梢で産生されたサイトカインがどのような機序により視床下部へ情報を伝達するのかについては、以下の 4 つの機序が想定されている<sup>(32)</sup>。① 脳には脳室周囲器官と呼ばれる **BBB** がない領域が存在する。血液中のサイトカインは、この領域から脳内に入り、その部位のニューロン活動を変化させ、信号が視床下部に伝達される。弓状核に接している正中隆起や、脳幹の孤束核に接する最後野などは脳質周囲器官である。② 肝門脈系などにあるサイトカイン受容体からの求心性迷走神経の情報が、延髄の孤束核などに伝えられ、その領域の神経細胞を介して視床下部へ情報が伝えられる。③ サイトカインが血管壁の未確認の特異的なキャリア蛋白により脳内へ運ばれる。④ サイトカイン受容体をもつ脳微小血管内皮細胞を介して、脳内へ信号が伝達される。これらのうち一つの機序だけではなく、重複して働いているものと考えられている。

### <おわりに>

古くから、摂食調節には、胃を中心とする末梢説と、脳を中心とする中枢説があった。1950年代には、視床下部において満腹中枢、空腹中枢が示され、視床下部を中心とした二重支配説がより重要であると考えられていた<sup>(33)</sup>。1980年代に入って、分子生物学の発展とともに様々な生理活性物質が発見されてきた。特に、1994年に発見されたレプチンの作用機序が明らかになるにつれて、摂食調節における視床下部の役割についての考え方も大きく変わり、図 2 のように様々な領域や物質の関与が明らかになってきた。また、レプチンに続いて、1999年にはグレリンが発見されるなど、脳のみが摂食調節に重要なのではなく、多くの身体の情報が脳に作用することによっても摂食調節がなされていることがわかってきた。すなわち、中枢と末梢との相互作用が摂食調節に重要であることが明らかになってきている。

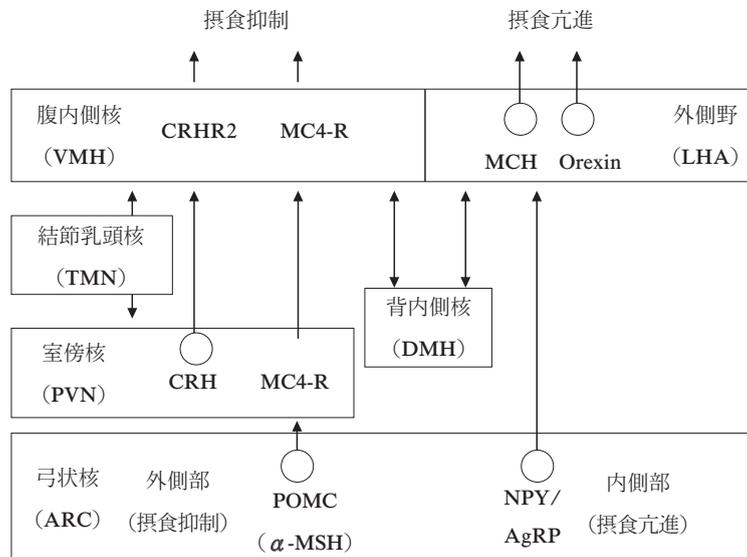


図2 摂食調節に関与する主な視床下部の領域と神経ペプチド

視床下部において、腹内側核や外側野以外にも様々な領域が摂食調節に関与していることが明らかになってきた。

CRHR2：CRH2型受容体、MC4-R：メラノコルチン4型受容体

#### <文献>

- (1) 伊藤文雄, 広汎性内分泌系統の病態生理中枢部門に関する研究 其1 炭水化物代謝中枢について, 金沢大学十全医学会雑誌57巻1号 p20-45, 1955年
- (2) Hetherington, A. W. & Ranson, S. W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.* 1940 ; 78: 149-172.
- (3) Anand, B.K. & Brobeck, J.R. Localisation of a 'feeding centre' in the hypothalamus of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* 1951 ; 77: 323-324.
- (4) Mayer J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1955 ; 63 (1): 15-43.
- (5) Oomura Y, Ono T, Ooyama H, et al. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature.* 1969 ; 222 (5190): 282-4.
- (6) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 ; 372 (6505): 425-32.
- (7) Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, et al. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. *Neurosci Lett.* 1997 ; 224 (3): 149-52.
- (8) Gautron L & Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest.* 2011 ; 121 (6): 2087-93.
- (9) King PJ. The hypothalamus and obesity. *Curr Drug Targets.* 2005 ; 6 (2): 225-40.
- (10) Arora S & Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides.* 2006 ; 40 (6): 375-401.
- (11) Reyes TM, Lewis K, Perrin MH, et al. Urocortin II: a member of the corticotropin-

- releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 ; 98 (5): 2843-8.
- (12) Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*. 2003 ; 6 (7): 736-42.
- (13) Masaki T & Yoshimatsu H. The hypothalamic H1 receptor: a novel therapeutic target for disrupting diurnal feeding rhythm and obesity. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 ; 27 (5): 279-84.
- (14) Belgardt BF, Okamura T, Brüning JC. Hormone and glucose signalling in POMC and AgRP neurons. *J Physiol*. 2009 ; 587 (Pt 22): 5305-14.
- (15) Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior. *Nature*. 1996 ; 380: 243-247.
- (16) Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*. 2007 ; 8 (3): 171-81.
- (17) Leibowitz SF. Overconsumption of dietary fat and alcohol: mechanisms involving lipids and hypothalamic peptides. *Physiol Behav*. 2007 ; 91 (5): 513-21.
- (18) Lopaschuk GD, Ussher JR, Jaswal JS. Targeting intermediary metabolism in the hypothalamus as a mechanism to regulate appetite. *Pharmacol Rev*. 2010 ; 62 (2): 237-64.
- (19) Levin BE, Dunn-Meynell AA, Routh VH. CNS sensing and regulation of peripheral glucose levels. *Int Rev Neurobiol*. 2002 ; 51: 219-58.
- (20) Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*. 1999 ; 20 (1): 68-100.
- (21) Nakagawa H & Okumura N. Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the suprachiasmatic nucleus. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010 ; 86 (4): 391-409.
- (22) Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010 ;10 (55): 543-52.
- (23) Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010 ; 57 (5): 359-72.
- (24) Somasundar P, McFadden DW, Hileman SM, et al. Leptin is a growth factor in cancer. *J Surg Res*. 2004 ; 116 (2): 337-49.
- (25) Inui A, Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Are Neuropeptides the Key? *Cancer Res* 1999 ; 59: 4493-4501.
- (26) Ota K, Wildmann J, Ota T, et al. Interleukin-1beta and insulin elicit different neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 ; 1153: 82-8.
- (27) Perboni S & Inui A. Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 ; 361 (1471): 1281-9.
- (28) ESPEN-LLLに学ぶ,「がん患者の栄養管理」, 静脈経腸栄養 26巻, 3号 p921-925, 2011年
- (29) Honda T, Tamura G, Waki T, et al. Demethylation of MAGE promoters during gastric cancer progression. *Br J Cancer*. 2004 ; 90 (4): 838-43.

- (30) Gujjarro A, Laviano A, Meguid MM. Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Prog Brain Res.* 2006 ; 153: 367-405.
- (31) Katafuchi T, Motomura K, Baba S, et al. Differential effects of tumor necrosis factor-alpha and -beta on rat ventromedial hypothalamic neurons in vitro. *Am J Physiol.* 1997 ; 272 (6Pt2): R1966-71.
- (32) Ota K, Katafuchi T, Takaki A, et al. AV3V neurons that send axons to hypothalamic nuclei respond to the systemic injection of IL-1beta. *Am J Physiol.* 1997 ; 272 (2Pt2): R532-40.
- (33) Ganong W.F. 著「内臓機能を調節する神経中枢」佐藤昭夫訳、医科生理学展望 原著10版, 丸善株式会社, p198-219, 1982年