

【第87回生涯教育講座】

視床下部外側野における摂食調節機構

やす い ゆき ひこ
安 井 幸 彦

キーワード：メラニン凝集ホルモン，オレキシン，レプチン

視床下部，扁桃体，摂食行動

はじめに

50年以上前から視床下部は摂食行動の調節にとって重要な部位であることが知られ、視床下部腹内側核が“満腹中枢”として働くのに対して、視床下部外側野が“摂食中枢”として働くという「二つの中枢説」がこれまで信じられてきた。そして、近年の分子生物学の発展によって、視床下部には摂食を促進あるいは抑制する、さまざまな神経活性物質やその受容体を有するニューロンの存在が明らかになってきた。摂食抑制作用を持つペプチドを含有するニューロンは視床下部弓状核や室傍核に見つかっているが、腹内側核にはほとんど見つかっていない。一方、視床下部外側野とその周辺には摂食促進に働くメラニン凝集ホルモン(MCH)^{1),2)}やオレキシン(ORX:別名ヒポクレチン)^{2),3)}を含有するニューロンが数多く見つかっている。

本稿では、MCHおよびORX、さらにその含有ニューロンとレプチンとの関係について概説するとともに、これらのニューロンへの扁桃体入力に関する我々の研究成果を紹介することによって、

視床下部外側野における摂食調節機構の一端を論じたい。

1. MCH

MCHは1983年にサケの下垂体から見出された19個のアミノ酸からなる環状の神経ペプチドであり⁴⁾、その命名は魚類において皮膚の色素細胞のメラニンを凝集して体色を白く変化させることに由来する。MCHは哺乳類にも存在し、MCHの受容体にはMCH1受容体とMCH2受容体の二つのサブタイプが報告されている⁵⁾。後で詳述するように、MCHニューロンは視床下部外側野とその周辺に特異的に存在し、脳の広い領域に投射線維を送っている。

ラットを絶食させることによってMCH mRNAの発現量は上昇し、側脳室にMCHを投与すると摂食行動が亢進する⁶⁾。さらに、MCHの遺伝子ノックアウトマウスは食餌摂取の減少と体代謝の亢進によって、やせを来す⁷⁾。これらの結果から、MCHニューロンは視床下部の摂食促進機構において重要な役割を担うと考えられている。

2. ORX

ORXは1998年に発見された神経ペプチドで、33個のアミノ酸よりなるORX-Aと28個のアミノ

Yukihiko YASUI

島根大学医学部解剖学講座神経形態学
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

酸よりなる ORX-B があり、両者は共通の前駆体 (プレプロオレキシン) から生成される^{8),9)}。また、ORX 受容体には ORX-A に対する親和性が ORX-B に対する親和性より高い OX1 受容体と、両ペプチドに対する親和性がほぼ等しい OX2 受容体の二つのサブタイプがある^{8),9)}。後述するように、ORX ニューロンも視床下部外側野とその周辺に分布しており、広範な脳領域に投射線維を送っている。

ORX-A と ORX-B は、側脳室内投与によって、ともに摂食量を容量依存性に増加させる⁹⁾。さらに、ラットを絶食させることによって、これらの mRNA の発現量が増加する⁹⁾。したがって、ORX は摂食行動の促進に深く関わると考えられている。また、ORX 遺伝子欠損マウスがナルコレプシー様の睡眠障害を呈すること¹⁰⁾や、遺伝性ナルコレプシーのイヌでは OX2 受容体が欠損していること¹¹⁾が報告されるなど、最近では ORX の覚醒維持や睡眠の制御における役割にも注目が集まっている。

3. レプチンと MCH および ORX ニューロン

1994年、*ob/ob* マウスの遺伝子解析の結果、*ob* 遺伝子は脂肪細胞から分泌されるレプチンというホルモンをコードしていることが示された¹²⁾。さらに、レプチン受容体は1995年に同定され¹³⁾、遺伝性肥満マウス (*db/db* マウス) の原因遺伝子である *db* 遺伝子にコードされていることが明らかにされた¹⁴⁾。脂肪組織の量が増えると、血中のレプチン量が増え、レプチンは視床下部の特定のニューロンに存在するレプチン受容体に結合して摂食行動を抑制するとともに、自律神経系および内分泌系を介してエネルギー代謝を亢進させ、体重を減少させる (図1)。

視床下部弓状核には、摂食促進ペプチドである

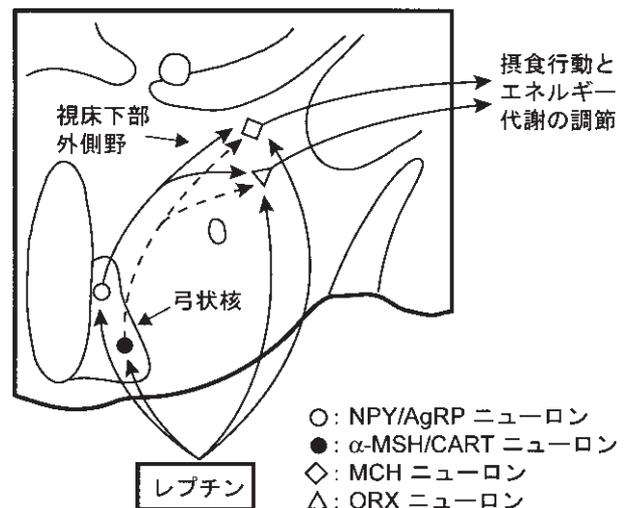


図1 視床下部外側野を介するレプチンによる摂食行動およびエネルギー代謝調節機構

レプチンは弓状核の α -MSH/CART ニューロン (摂食抑制に働く) を刺激し、NPY/AgRP ニューロン (摂食促進に働く) を抑制する。また、レプチンは摂食促進に働く MCH ニューロンと ORX ニューロンを直接抑制する。なお、NPY/AgRP ニューロンが MCH ニューロンと ORX ニューロンに直接作用するのに対して、 α -MSH/CART ニューロンは MCH ニューロンと ORX ニューロンに間接的に作用する (破線で示す) 可能性が高い。

ニューロペプチド Y (NPY) を含有するニューロンと、プロオピオメラノコルチン (POMC) 由来の摂食抑制ペプチドである α -メラニン細胞刺激ホルモン (α -MSH) を含有するニューロンが存在する。そして、前者と後者のニューロンのほとんどは、それぞれアグーチ関連タンパク (AgRP)²⁾ とコカイン-アンフェタミン調節転写産物 (CART)¹⁵⁾ を共有している。これらのニューロンはレプチン受容体を有しており、 α -MSH/CART ニューロンがレプチンによって興奮させられ、NPY/AgRP ニューロンがレプチンによって抑制されることにより、視床下部外側野の MCH ニューロンや ORX ニューロンの摂食促進作用が抑えられると考えられている。NPY 陽性、AgRP 陽性、あるいは α -MSH 陽性線維終末が MCH ニューロ

ンや ORX ニューロンと接合することは、二重免疫組織化学染色によって光学顕微鏡レベルで観察されている^{2),15)}。しかし、MCH ニューロンと ORX ニューロンは、 α -MSH がアゴニストとして作用するメラノコルチン4 受容体 (MC4-R) を発現しないという報告¹⁶⁾から、 α -MSH/CART ニューロンはシナプス前抑制あるいは介在ニューロンによって、間接的に MCH ニューロンや ORX ニューロンに作用している可能性が示唆される。以上のような弓状核を介したレプチンによる摂食抑制機構に加えて、視床下部外側野の MCH ニューロンや ORX ニューロンもレプチン受容体を有しており、おそらくレプチンがこれらのニューロンを直接抑制することによって摂食量が減少するのではないかという考え方もある¹⁷⁾。しかし、現在のところ、MCH ニューロンや ORX ニューロンがどのような機序によって摂食行動を促進するのかはよくわかっていない。

4. MCH ニューロンと ORX ニューロンへの扁桃体入力

扁桃体は情動発現の中枢であり、その出力は情動に伴って変化するさまざまな行動の調節に関与している。そのような行動の一つに摂食行動があり、ストレスによって食が進まないなど、情動に伴って摂食行動が変化することを、私たちはたびたび経験している。また、動物の扁桃体を実験的に破壊すると摂食行動が変化することもよく知られている。そして、扁桃体による摂食行動調節の基盤となる神経回路の一つとして、扁桃体から視床下部外側野への投射路が示唆されてきた¹⁸⁾。また、我々は扁桃体の主要な出力核の一つである中心核からの投射線維が視床下部外側野に密な終末野を形成することを報告している¹⁹⁾。これらのこと

から、摂食行動の制御機構において、視床下部外側野の MCH ニューロンや ORX ニューロンが扁桃体中心核 (CeA) ニューロンの影響下にあることが推察される。

そこで、我々は軸索輸送を利用した神経路標識法と免疫組織化学法を用いて、CeA 線維と MCH あるいは ORX ニューロンとの連絡様式を、マウスにて実験形態学的に解析した²⁰⁾。実験では、CeA に順行性標識物質であるビオチン化デキストラミンを注入し、その標識線維および標識線維終末を組織学的に検出した。さらに、MCH ニューロンと ORX ニューロンを、それぞれ抗 MCH 抗体と抗 ORX-A 抗体を用いて免疫組織化学的に可視化した。

4.1. MCH 含有ニューロン、ORX 含有ニューロンおよび CeA 線維の分布

マウス視床下部における MCH ニューロンの分布は、以前のラットでの報告とほぼ同様である。すなわち、MCH ニューロンは視床下部外側野の背外側部や脳弓周囲に数多く存在し、一部は背内側核や不確帯などにも認められる (図 2 A, B, 図 3)。ORX ニューロンもラットでの報告と同様に、脳弓の背側方の領域から視床下部外側野の背外側部にかけて多数分布し、一部は背内側核などにも散在する (図 2 A', B', 図 3)。このように、MCH ニューロンと ORX ニューロンの分布はよく似ているが、MCH ニューロン群が ORX ニューロン群を取り囲むような傾向にあり、両者は異なったニューロン群であることが、ラットで知られている。一方、CeA からの投射線維終末は、視床下部外側野の背外側部に密な終末野を形成し、それは不確帯の腹側部に及ぶ。また、背内側核、腹内側核、脳弓周囲領域などにも CeA 線維の軽度の分布を見る (図 3)。

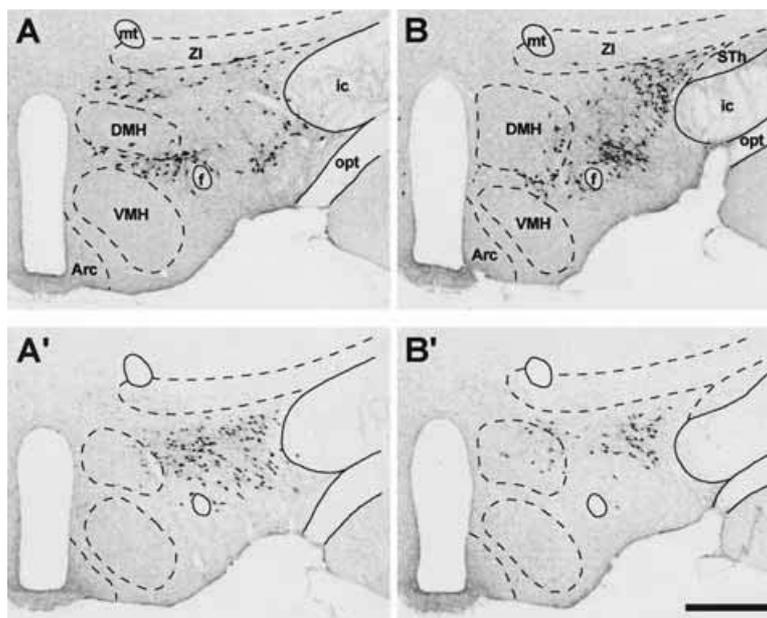


図2 視床下部における MCH ニューロンと ORX ニューロンの分布

MCH ニューロンの分布 (A, B) と ORX ニューロンの分布 (A', B') を代表的な二つの前額断面で示す光学顕微鏡写真 (A, A'が B, B'より吻側)。Arc: 弓状核, DMH: 背内側核, f: 脳弓, ic: 内包, mt: 乳頭視床束, opt: 視索, STh: 視床下核, VMH: 腹内側核, ZI: 不確帯。スケール: 500 μ m

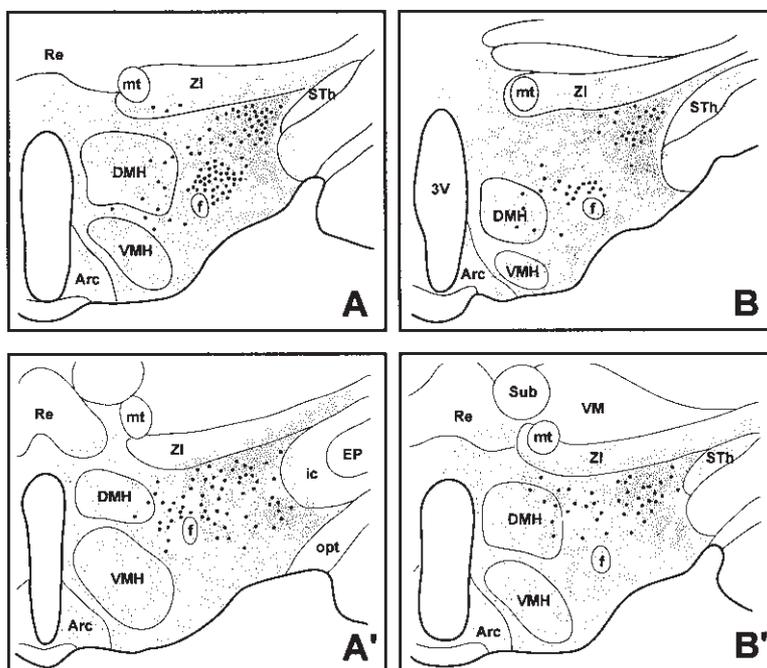


図3 MCHまたは ORX ニューロンと CeA 線維終末の分布

同一個体における MCH ニューロンと CeA 線維終末の分布 (A, B), ならびに ORX ニューロンと CeA 線維終末の分布 (A', B') を代表的な二つの前額断面で示す (A, A'が B, B'より吻側)。EP: 脚内核, Re: 視床結合核, Sub: 視床内側下核, VM: 視床腹内側核, 3V: 第三脳室。その他の略語は図2と同じ。

以上より, CeA 線維と MCH あるいは ORX ニューロンの分布は, 視床下部外側野の背外側部で一致することがわかる。そこで, この領域を電子顕微鏡下で観察すると, CeA 線維終末は MCH あるいは ORX ニューロンの細胞体や樹状突起と対称性シナプスを形成することが認められる (図 4 A, B)。

4.2. CeA 線維のグルタミン酸デカルボキシラーゼ免疫反応性

一般に対称性シナプスは抑制性であると考えられ, その代表的な伝達物質は γ -アミノ酪酸 (GABA) である。GABA 作動性ニューロンのマーカーとして, GABA の合成酵素であるグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) がよく用いられる。*in situ* ハイブリダイゼーション法による研究では, CeA ニューロンのほとんどが GAD65 あるいは GAD67 mRNA 陽性であり, 小胞性グルタミン酸トランスポーター (VGLUT) 1 あるいは VGLUT2 mRNA 陰性であるという^{21), 22)}。そこで, 免疫電顕法による観察を行うと, 視床下部外側野における CeA 線維終末は, 予想通り GAD 免疫陽性を示す (図 4 C)。

したがって, 情動に伴って摂食行動が変化する神経基盤の一つとして, GABA 作動性 CeA ニューロンから視床下部外側野の MCH ニューロンと ORX ニューロンへの抑制性神経路の存在が示唆される。

おわりに

以上, 弓状核-視床下部外側野系を介するレプチンの摂食調節機構と, MCH ニューロンおよび ORX ニューロンへの CeA からの入力様式について概説した。摂食調節機構をより深く理解するためには, 視床下部内の摂食関連ニューロンと視床

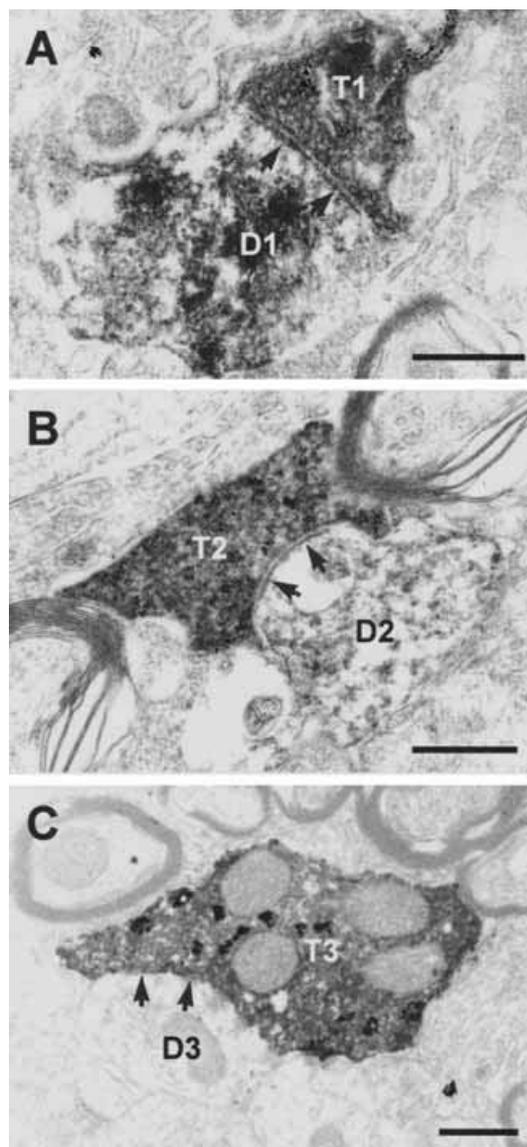


図4 MCHまたはORXニューロンとCeA線維終末とのシナプス, ならびにGAD陽性CeA線維終末の電子顕微鏡像

A: BDA 標識 CeA 線維終末 (T1) と MCH 陽性樹状突起 (D1) とのシナプス。B: BDA 標識 CeA 線維終末 (T2) と ORX 陽性樹状突起 (D2) とのシナプス。C: BDA 標識 CeA 線維終末 (T3)。非標識樹状突起 (D3) には反応産物が認められないが, MCH 陽性樹状突起 (D1) には大小さまざまな, ORX 陽性樹状突起 (D2) には小さなびまん性の反応産物が認められる。一方, BDA 標識神経終末 (T1, T2, T3) にはミトコンドリアとシナプス小胞を除く領域に電子密度の高い反応産物が充満している。また, GAD 陽性 CeA 線維終末 (T3) では, BDA 標識産物よりも電子密度の高い, GAD 陽性を示す銀-金粒子の沈着がところどころに認められる。矢印は対称性シナプスを示す。スケール: 0.5 μ m

下部外の摂食行動やエネルギー代謝に関わる脳領域とのニューロン連絡について、今後さらに追求

しなければならぬと考えている。

文 献

- 1) Bittencourt J.C., Presse F., Arias C., Peto C., Vaughan J., Nahon J.L., Vale W., Sawchenko P.E., The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J. Comp. Neurol.* 319: 218-245, 1992.
- 2) Broberger C., De Lecea L., Sutcliffe J.G., Hokfelt T., Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J. Comp. Neurol.* 402: 460-474, 1998.
- 3) Nambu T., Sakurai T., Mizukami K., Hosoya Y., Yanagisawa M., Goto K., Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* 827: 243-260, 1999.
- 4) Kawauchi H., Kawazoe I., Tsubokawa M., Kishida M., Baker B.I., Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature* 305: 321-323, 1983.
- 5) Eberle A.N., Mild G., Schlumberger S., Drozd R., Hintermann E., Zumsteg U., Expression and characterization of melanin-concentrating hormone receptors on mammalian cell lines. *Peptides* 25: 1585-1595, 2004.
- 6) Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S., Piper M., Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Mathes W.F., Przypek R., Kanarek R., Maratos-Flier E., A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380: 243-247, 1996.
- 7) Shimada M., Tritos N.A., Lowell B.B., Flier J.S., Maratos-Flier E., Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 396: 670-674, 1998.
- 8) Sakurai T., Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regl. Pept.* 85: 25-30, 1999.
- 9) Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Richardson J.A., Kozłowski G.P., Wilson S., Arch J.R., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.S., Terrett J.A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., 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.
- 10) Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y., Fitch T.E., Nakazato M., Hammer R.E., Saper C.B., Yanagisawa M., Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451, 1999.
- 11) Lin L., Faraco J., Li R., Kadotani H., Rogers W., Lin X., Qiu X., de Jong P.J., Nishino S., Mignot E., The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365-376, 1999.
- 12) Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994.
- 13) Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smutko J.S., Mays G.G., Wool E.A., Monroe C.A., Tepper R.I., Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83: 1263-1271, 1995.
- 14) Chen H., Charlat O., Tartaglia L.A., Woolf E.A., Weng X., Ellis S.J., Lakey N.D., Culpepper J., Moore K.J., Breitbart R.E., Duyk G.M., Tepper R.I., Morgenstern J.P., Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84: 491-495, 1996.
- 15) Elias C.F., Lee C., Kelly J., Aschkenasi C., Ahima R.S., Couceyro P.R., Kuhar M.J., Saper C.B.,

- Elmqvist J.K., Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21: 1375-1385, 1998.
- 16) Liu H., Kishi T., Roseberry A.G., Cai X., Lee C.E., Montez J.M., Friedman J.M., Elmqvist J.K., Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter. *J. Neurosci.* 23: 7143-7154, 2003
- 17) Hakansson M., de Lecea L., Sutcliffe J.G., Yanagisawa M., Meister B., Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.* 11: 653-663, 1999.
- 18) Petrovich G.D., Gallagher M., Control of food consumption by learned cues: a forebrain-hypothalamic network. *Physiol. Behav.* 91: 397-403, 2007.
- 19) Tsumori T., Yokota S., Qin Y., Oka T., Yasui Y., A light and electron microscopic analysis of the convergent insular cortical and amygdaloid projections to the posterior lateral hypothalamus in the rat, with special reference to cardiovascular function. *Neurosci. Res.* 56: 261-269, 2006.
- 20) Nakamura S., Tsumori T., Yokota S., Oka T., Yasui Y., Amygdaloid axons innervate melanin-concentrating hormone- and orexin-containing neurons in the mouse lateral hypothalamus. *Brain Res.* 1278: 66-74, 2009.
- 21) Oka T., Tsumori T., Yokota S., Yasui Y., Neuroanatomical and neurochemical organization of projections from the central amygdaloid nucleus to the nucleus retroambiguus via the periaqueductal gray in the rat. *Neurosci. Res.* 62: 286-298, 2008.
- 22) Poulin J.F., Castonguay-Lebel Z., Laforest S., Drolet G., Enkephalin co-expression with classic neurotransmitters in the amygdaloid complex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 506: 943-959, 2008.