

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2009.03) 6巻1号:15~19.

【メタボリックシンドロームから消化器疾患に迫る】
摂食肥満の分子機構を探る

奥村利勝

摂食肥満の分子機構を探る

奥村利勝*

KEY WORDS

食欲, ニューロペプチドY, オレキシン, CRF, コレシストキニン, アポリポプロテインA-IV, グレリン

SUMMARY

食欲は摂食中枢(外側視床下部)と満腹中枢(視床下部腹内側核)により調節されるが、生理的状态では生体の恒常性を維持するようにいくつかの亢進系と抑制系により一定の体重を維持できるしくみがある。味覚・視覚などの外界からの感覚入力や、血糖値低下などの内部環境の変化は脳内でニューロペプチドY (NPY) やオレキシンニューロンを活性化または胃からグレリンを分泌し、摂食亢進系を駆動する。ストレス下では脳内 corticotropin-releasing factor (CRF) ニューロンが活性化され、消化管でのエネルギー過多吸収環境では消化管からコレシストキニン (CCK) やアポリポプロテインA-IV (apoA-IV) が分泌され摂食抑制系を駆動する。また、内臓脂肪量の増大は脂肪細胞からレプチンを分泌し、感染/炎症の環境下では炎症細胞からインターロイキン (IL)-1 などのサイトカインを分泌して摂食抑制系を刺激する。

はじめに

メタボリックシンドロームの中核をなす病態は内臓脂肪蓄積であり、臨床的に認められる内臓脂肪蓄積の原因の大多数はエネルギーの過剰摂取である。すなわちエネルギーの過剰摂取である摂食行動や、過剰なエネルギー摂取に引きつづき生じる内臓脂肪蓄積を人工的にコントロールすることが可能になればメタボリックシンドロームの根本の制御が可能になる。本稿では摂食の分子機構を概説し、メタボリックシンドロームの解決をめざす参考にした。

摂食亢進系

グルコースは生体にとって大きなエネルギー源であるが、その欠乏は液性および神経性に中枢に伝えられ、空腹感を引き起こす。たとえば2-デオキシグルコース (2DG) で脳内低血糖状態を再現すると摂食反応が誘発される¹⁾。低血糖のような生体内情報の変化に加え、食物の視覚、嗅覚、味覚信号は摂食行動を誘発する外界感

* Okumura Toshikatsu/旭川医科大学総合診療部

覚刺激となる。これらの感覚情報は最終的に摂食中枢の視床下部外側野に収束する。

脳相刺激や血糖値低下に応じて、 脳内 NPY、オレキシンニューロンは 摂食を亢進させる (図①A)

ニューロペプチド Y (NPY) は 1982 年に同定された 36 アミノ酸からなるペプチドで中枢神経系に広範に分布する。視床下部の NPY ニューロンは室傍核や脳弓周囲部に投射し、摂食、とくに炭水化物の摂取を促進し、食欲・体重調節に重要な役割を有することが強く示唆されている。この NPY の特異的受容体をターゲットに肥満を治療しようとする可能性が模索されている²⁾。

オレキシンは 1998 年に見出された神経ペプチドで、アミノ酸 33 個からなるオレキシン A とアミノ酸 28 個よりなるオレキシン B が存在し、その特異的受容体は 2 種類でオレキシン A に特異性が高い OX1 受容体とオレキシン A とオレキシン B に同程度の親和性をもつ OX2 受容体からなる。オレキシンは脳にのみ発現し、しかも脳内でも外側視床下部の神経細胞でのみ産生される特徴がある。この外側視床下部は摂食中枢であること、合成オレキシンを動物の脳室内に投与すると摂食量を増加させたことから、食欲誘導分子である可能性が提唱されている³⁾。低血糖刺激はオレキシンニューロンを活性化させることが明らかにされ、空腹時の食欲形成にオレキシンが関与する可能性がある⁴⁾。実際に、オレキシン A の中和抗体の脳室内投与はラットの摂食量を抑制することから、脳内内因性のオレキシン A は確かに摂食誘発作用を有するものと考えられる⁵⁾。

胃で産生されるペプチドホルモン、 グレリンは摂食を亢進させる (図①B)

グレリンは 1999 年に胃より単離同定されたアミノ酸 28 個からなるペプチドである。当初明らかにされた、成長ホルモン分泌促進作用に加え、食欲・体重調節にも大きな役割があることが明らかにされている⁶⁾。グレリンは末梢組織で産生される唯一の空腹ホルモンで、その血

中濃度は空腹期に上昇して、摂食後に低下する。血糖値の低下は胃からグレリン分泌を亢進させるので、空腹期におけるグレリンの上昇が食欲を誘発すると考えられる⁷⁾。グレリンによる摂食亢進効果は NPY の受容体拮抗剤によって抑制されることから、グレリンは脳内視床下部 NPY シグナルを活性化することにより摂食を亢進するものと考えられる⁸⁾⁹⁾。

摂食抑制系

生体の恒常性維持の観点からはどんな調節系も正と負の 2 つの調節系があるが、摂食調節機構にもやはり摂食抑制系が存在する。摂食抑制の司令塔は満腹中枢である視床下部腹内側核と考えられている。

CRF はストレス下で摂食を抑制する (図①C)

Corticotropin-releasing factor (CRF) は 41 個のアミノ酸からなるペプチドであり、下垂体から副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) の分泌を促進する。視床下部において CRF 含有ニューロンの細胞体が分布する領域は室傍核である。CRF は急性のストレス時、視床下部-下垂体-副腎軸を刺激し、視床下部 CRF 遺伝子の発現は増加する。一方、CRF は下垂体作用以外に中枢作用を有し、ラット脳室内に投与すると摂食は抑制され、体重は減少する。すなわち、ストレス時に認められる食欲低下に CRF は関与する可能性がある¹⁰⁾。

消化管で産生される CCK および apoA-IV は摂食過剰状態のセンサー として摂食を抑制させる (図①D)

コレシストキニン (CCK) やペプチド YY, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) などの消化管ホルモンは摂食後に分泌され、食欲を抑制する満腹ホルモンとして知られてきた。代表的な満腹信号 CCK は食事に際してアミノ酸やペプトンが刺激となり上部小腸の内分泌細胞から消化管ホルモンとして分泌される。この末梢性満腹信号は

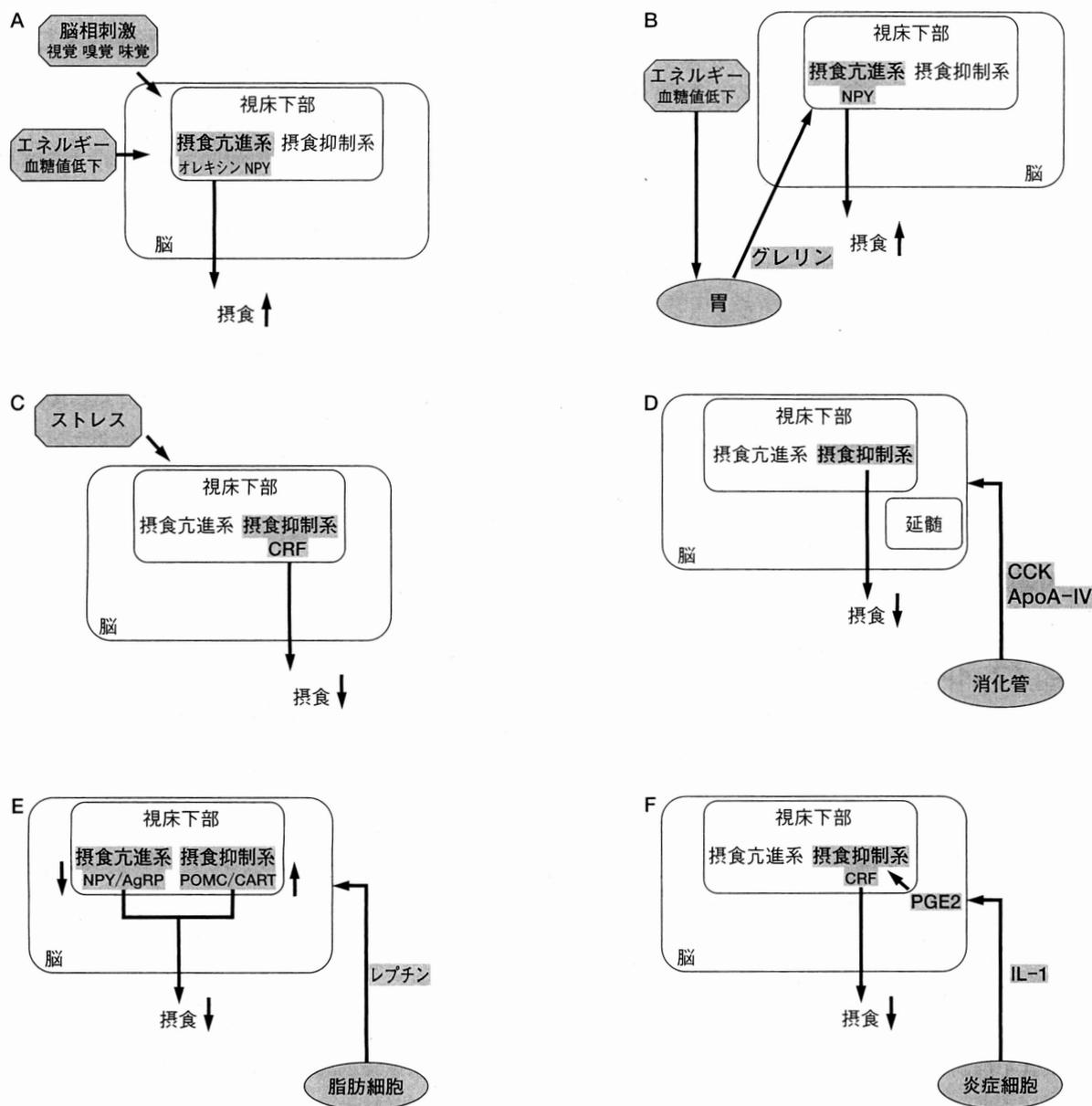


図1 摂食亢進および抑制のメカニズム

- A) 脳相刺激-視床下部オレキシン, NPY-摂食亢進
- B) エネルギー欠乏-胃グレリン-視床下部 NPY-摂食亢進
- C) ストレス-視床下部 CRF-摂食抑制
- D) 消化管 (CCK, apoA-IV)-延髄-視床下部-摂食抑制
- E) 脂肪細胞レプチン-視床下部 (NPY, POMC)-摂食抑制
- F) 感染/炎症 IL-1-視床下部 CRF-摂食抑制

NPY: ニューロペプチドY, CRF: corticotropin-releasing factor, CCK: コレシストキニン, apoA-IV: アポリポプロテインA-IV, AgRP: agouti-related protein, POMC: pro-opiomelanocortin, CART: cocaine-and amphetamine-regulated transcript, IL-1: インターロイキン-1, PGE2: プロスタグランジンE2

主として迷走神経を介して中枢に伝えられ孤束核に入力する。孤束核およびその標的部位の傍腕核にも CCK ニューロンが存在し、さらに傍腕核 CCK ニューロンは内側視床下部摂食抑制機構に線維を投射する。この末梢

から中枢に至る各レベルで CCK は、主として CCK_A 受容体を介して摂食抑制作用を示す¹¹⁾¹²⁾。

アポリポプロテインA-IV (apoA-IV) は小腸粘膜上皮より産生されるアポ蛋白で、小腸内腔の脂肪がその産生

刺激となる¹³⁾。すなわち、食事に含まれる脂肪が小腸に到達すると小腸粘膜上皮より apoA-IV が産生される。産生された apoA-IV はリンパ管から血中へと移行する。加えて、髄液中の apoA-IV レベルが上昇することから、小腸で産生された apoA-IV はリンパ管、血中を経て中枢神経系へ移行する可能性が考えられている。さらに、小腸内腔に脂肪を負荷した場合に認められる髄液の apoA-IV 濃度の上昇を再現するようにラットの脳室内に apoA-IV を投与するとラットの摂食が抑制されることから、脂肪食摂取時に認められる食欲抑制に小腸から産生される apoA-IV が中枢神経系に移行し、そこで中枢神経系に作用した結果、食欲を抑制する可能性が考えられる¹⁴⁾。

内臓脂肪/エネルギーバランスを維持するため、脂肪細胞から産生されるレプチンは摂食を抑制する (図①E)

肥満モデルである *ob/ob* マウスはレプチンの欠損が原因で過食と高度肥満を呈することが示され、レプチンが食欲・体重調節機構の根幹をなすことが明らかとなり、肥満研究は大きく前進した¹⁵⁾。ヒトでもレプチンの異常は報告されており、一塩基欠失によるフレームシフトをもつ症例では、遅くとも生後数ヶ月で過食を呈し、それに伴う肥満がみられる。レプチンは摂食後増加するインスリンなどの作用により脂肪細胞で産生および分泌が促され、摂食を抑制し、エネルギー消費を促進する¹⁶⁾。血液中のレプチンは脈絡叢から脳脊髄液に入り、また正中隆起部からも脳内に取り込まれ弓状核から腹内側核、室傍核、さらには視床下部外側野に作用し、NPY の産生放出を抑制する。内側弓状核の NPY/agouti-related protein (AgRP) ニューロンは摂食亢進系であり、レプチンで抑制される。外側弓状核の pro-opiomelanocortin (POMC)/cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) ニューロンなどの摂食抑制系はレプチンで活動が促進する。これらのニューロンは視床下部内の諸核に情報を伝え、摂食を調節する¹⁷⁾。このレプチンによる摂食抑制機構は内臓脂肪/エネルギーバランスを維持するために内在すると考えられる。

感染/炎症環境下で炎症細胞より産生される IL-1 は摂食を抑制する (図①F)

インターロイキン (IL)、インターフェロン (IFN)、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) などの炎症性サイトカインは末梢および中枢で摂食抑制作用を引き起こす¹⁸⁾。炎症や感染時には IL-1 β 、IL-6、TNF などが自律神経や脳室周囲器官を介して視床下部に作用し、食欲を抑制する。このとき CRF やプロスタグランジンの産生、放出が促される¹⁹⁾²⁰⁾。炎症や癌による食欲不振はシクロオキシゲナーゼ阻害薬でプロスタグランジンの産生を抑えると減弱することは、このサイトカインによる摂食抑制作用に内因性プロスタグランジンが関与することを示唆する。

おわりに

摂食行動の調節に関与する神経系は、種々の神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどで調節され、生理的状态のみならず、ストレス状態や感染/炎症などの異なる環境に応じて作動する調節系がある。摂食調節にかかわる多くの分子は、同時に摂食以外の摂食に付随する生理機能、たとえば消化管機能 (分泌、運動など) にも深くかかわることが知られている。このことは摂食調節の分子機構を理解することが、メタボリックシンドロームの根本病態である過食肥満の病態のみならず、メタボリックシンドロームの進展から生じる各臓器障害の病態理解の参考になると考える。



文 献

- 1) Ritter S, Ritter JB, Cromer L : 2-Deoxy-D-glucose and mercaptoacetate induce different patterns of macronutrient ingestion. *Physiol Behav* 66 : 709-715, 1999
- 2) Kamiji MM, Inui A : Neuropeptide Y receptor selective ligands in the treatment of obesity. *Endocr Rev* 28 : 664-684, 2007
- 3) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M *et al* : Orexins and orexin receptors : A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*

- 92 : 573-585, 1998
- 4) Cai XJ, Evans ML, Lister CA *et al* : Hypoglycemia activates orexin neurons and selectively increases hypothalamic orexin-B levels : Responses inhibited by feeding and possibly mediated by the nucleus of the solitary tract. *Diabetes* **50** : 105-112, 2001
 - 5) Yamada H, Okumura T, Motomura W *et al* : Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochem Biophys Res Commun* **267** : 527-531, 2000
 - 6) Kojima M, Hosoda H, Date Y *et al* : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402** : 656-660, 1999
 - 7) Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M *et al* : Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* **281** : 1220-1225, 2001
 - 8) Keen-Rhinehart E, Bartness TJ : NPY Y1 receptor is involved in ghrelin-and fasting-induced increases in foraging, food hoarding, and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292** : R1728-R1737, 2007
 - 9) Olszewski PK, Schiöth HB, Levine AS : Ghrelin in the CNS : From hunger to a rewarding and memorable meal? *Brain Res Rev* **58** : 160-170, 2008
 - 10) Heinrichs SC, Richard D : The role of corticotropin-releasing factor and urocortin in the modulation of ingestive behavior. *Neuropeptides* **33** : 350-359, 1999
 - 11) Raybould HE : Mechanisms of CCK signaling from gut to brain. *Curr Opin Pharmacol* **7** : 570-574, 2007
 - 12) Strader AD, Woods SC : Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* **128** : 175-191, 2005
 - 13) Apfelbaum TF, Davidson NO, Glickman RM : Apolipoprotein A-IV synthesis in rat intestine : regulation by dietary triglyceride. *Am J Physiol* **252** : G662-G666, 1987
 - 14) Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T *et al* : Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest* **91** : 1830-1833, 1993
 - 15) Spiegelman BM, Flier JS : Adipogenesis and obesity : rounding out the big picture. *Cell* **87** : 377-389, 1996
 - 16) Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP *et al* : Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* **387** : 903-908, 1997
 - 17) Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG *et al* : Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **443** : 289-295, 2006
 - 18) Guijarro A, Laviano A, Meguid MM : Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Prog Brain Res* **153** : 367-405, 2006
 - 19) Uehara A, Sekiya C, Takasugi Y *et al* : Anorexia induced by interleukin 1 : involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* **257** : R613-R617, 1989
 - 20) Katsuura G, Gottschall PE, Dahl RR *et al* : Interleukin-1 β increases prostaglandin E2 in rat astrocyte cultures : modulatory effect of neuropeptides. *Endocrinology* **124** : 3125-3127, 1989

おくむら・としかつ

奥村利勝 旭川医科大学総合診療部

北海道生まれ。
専門は神経消化器病学，代謝内分泌学，心身医学。
研究テーマは脳腸相関，PPAR γ と消化器疾患。