炎症に伴う食欲不振における分界条床核の役割

出山 諭司

がんや感染症などに伴う炎症により食欲が低下することはよく知られており、げっ歯類においてもリポ多糖 (LPS) やインターロイキン 1β (IL- 1β) などの炎症刺激により摂食量が低下する^{1,2)}。近年、食欲や摂食行動を制御する神経機構は明らかになりつつあるが³⁾、炎症に伴う食欲不振の神経メカニズムには不明な点が多い。例えば、摂食行動制御の中心と考えられている視床下部弓状核 (ARC) の agouti-related protein (AgRP) 陽性ニューロンの活性化は摂食行動を促進させるが、LPS による摂食量低下を抑制することができないと報告されている⁴⁾。また、扁桃体中心核 (CeA) におけるプロテインキナーゼ C- δ (PKC- δ) 陽性 GABA 作動性ニューロンの活動抑制は、コレシストキニンや塩化リチウムによる摂食量低下を抑制するが、炎症による摂食量低下を抑制することができない⁵⁾。一方、拡張扁桃体を構成する脳領域の 1 つである分界条床核 (BNST) から視床下部外側核 (LH) へ投射する GABA 作動性ニューロンの光遺伝学的活性化が摂食を促進することが報告されている⁶⁾。また、我々は、BNST 腹側部におけるアドレナリン β 受容体の活性化により摂食量が低下することを見出している⁷⁾。これらの知見は、BNST が摂食行動の制御に重要な脳領域の 1 つであることを示唆している。最近、BNST 内の局所神経回路が炎症による摂食量低下に関与することが報告されたため、本稿で紹介したい¹⁾。

著者らはまず、BNST 背外側部の oval 領域 (ovBNST) に特異的に PKC- δ を発現する GABA 作動性ニューロンの集団が存在し、LPS や IL- 1β の投与により、これらのニューロンに神経活性化マーカー c-Fos が発現することを示した。次に、抑制性 DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) により ovBNST 内 PKC- δ 陽性ニューロンの活動を抑制したところ、LPS や IL- 1β による摂食量低下が抑制された。また、ovBNST 内 PKC- δ 陽性ニューロンの活動抑制は、炎症刺激を受けていないマウスの摂食量も増加させた。逆に、ovBNST 内 PKC- δ 陽性ニューロンの光遺伝学的活性化は摂食量を著しく低下させた。次に著者らは、ovBNST 内 PKC- δ 陽性 GABA 作動性ニューロンが BNST 腹外側部 (vBNST) に投射していること、並びに、ovBNST 内 PKC- δ 陽性ニューロンからの入力を受け LH に出力している vBNST 内 GABA 作動性ニューロンの光遺伝学的活性化が、ovBNST 内 PKC- δ 陽性ニューロン活性化による摂食量低下を抑制することを示した。これらの結果から、炎症による ovBNST 内 PKC- δ 陽性 GABA 作動性ニューロンの活性化により、LH に出力する vBNST 内 GABA 作動性ニュー

ロンの活動が抑制されることで摂食量が低下することが示唆された。さらに著者らは、狂犬病ウイルスによる経シナプストレーシング法を用いて、ovBNST 内 PKC- δ 陽性ニューロンが、ARC、CeA、外側結合腕傍核などの摂食行動制御に関与する脳領域などから直接入力を受けていることを示し、BNST 内局所神経回路が摂食行動の制御に中心的な役割を果たしている可能性を提唱した。

今回の結果から、BNST 内局所神経回路の適切な制御により、炎症に伴う食欲不振や摂食障害を治療できる可能性が考えられる。炎症に伴う食欲不振は、患者の QOL 低下や治療の妨げにつながることから、その病態メカニズムの解明が進むことを期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Wang Y, et al. Nat Commun. 2019;10:2769.
- 2) Gautron L, et al. Front Neurosci. 2009;3:59.
- 3) Zeltser LM. Nat Rev Neurosci. 2018;19:302-316.
- 4) Essner RA, et al. J Neurosci. 2017;37:8678-8687.
- 5) Cai H, et al. Nat Neurosci. 2014;17:1240-1248.
- 6) Jennings JH, et al. Science. 2013;341:1517-1521.
- 7) Naka T, et al. Neuropharmacology. 2013;67:326-330.

キーワード：分界条床核、摂食、炎症

金沢大学 医薬保健研究域 薬学系薬理学研究室 (〒920-1192 石川県金沢市角間町)

E-mail: deyama@p.kanazawa-u.ac.jp 原稿受領日：2020 年 3 月 2 日、依頼原稿

Title: Role of the bed nucleus of the stria terminalis in inflammation-associated anorexia Author: Satoshi Deyama