トピックス I. 診断・病態解明における最近のトピックス

1 2 3 4 5

食欲制御物質と肥満症

要 旨

ヒトの食欲は極めて複雑に調節されている。その中心は視床下部であるが、中枢からは大脳辺縁系や大脳新皮質からの情報が入力され、末梢からは食べた栄養素、胃の伸展刺激、消化器からの食欲制御物質、脂肪の蓄積状態などの情報が入力されて統合処理される。ヒトでは、発達した大脳新皮質からの欲求が大脳辺縁系以下のシグナルを凌駕して過食となり、肥満を呈することがあるが、食欲制御物質をターゲットにした抗肥満症薬の開発も進んでいる。

〔日内会誌 104: 717~722, 2015〕

Key words 肥満, 食欲, 視床下部, 食欲制御物質

上野 浩晶

中里 雅光

はじめに

2013年には、body mass index (BMI) 25以上の肥満者は、全世界で約21億人存在しており、1980年時と比べて成人では約28%、未成人では約47%増加している。日本においてもBMI 25以上の肥満者は成人男性で28.9%、成人女性で17.6%、未成人男性で15.3%、未成人女性で12.4%存在している¹⁾。肥満者では糖尿病、脂質異常症、変形性膝関節症、月経異常などを合併することが多く、最終的には生命予後も悪くする。肥満症を有する患者が3%以上の体重減少を得られれば、糖代謝、血圧、脂質などが改善することが明らかになっているが、現実的には減量は容易でない。そこには様々な食物が24時間いつでも簡単に手に入る現在の社会状況と、ヒトにおける複雑な食欲調節のメカニズムが背景にある。本稿では、食欲調節のメカニ

ズムを概説し、肥満症との関連を考察する。

1. 食欲調節機構総論

食欲を制御している中心は視床下部であり、日内リズム、睡眠、体温などの影響も受けている。また、視床下部には末梢臓器（肝臓、消化管、膵臓、脂肪組織、筋肉など）からのエネルギー代謝・蓄積状態、栄養素、消化管ペプチド、アディポサイトカインなどのシグナル、ならびに視覚、嗅覚、味覚、食後の快感や満足感などを含めた大脳辺縁系や大脳新皮質などの上位中枢からの情報が統合されて制御されている（図1）。脳内や末梢臓器には、食欲亢進または食欲抑制作用を持つ多数の食欲制御物質が発現しており（表）、神経回路網や血流を介して複雑に情報伝達されて相互に作用している。また、脳幹では延髄孤束核に消化管からの神経線維、なら

宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

The Update of Obesity Syndrome: Molecular Mechanism, Pathophysiology and Therapies. Topics: I. Recent Topics on Diagnosis and Pathophysiology of the Obesity Syndrome; 5. Feeding regulatory substances and obesity.

Hiroaki Ueno and Masamitsu Nakazato: Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan.

図1 ヒトにおける食欲調節とエネルギー代謝調節
野生動物では大脳新皮質はあまり発達しておらず、食欲は末梢臓器、視床下部、大脳辺縁系でバランスよく調節されているため、基本的に肥満は生じない。しかし、ヒトでは発達した大脳新皮質からの欲求が大脳辺縁系以下のシグナルを凌駕して過食に陥ることがある。

びに第7, 9, 10脳神経に含まれる味覚線維が終止しており、食事に伴う胃の機械受容器を介する伸展刺激、食物やその代謝産物が刺激となり消化管から分泌されるグレリン、コレシストキニン、peptide YY (PYY), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) といった消化管ペプチド、肝臓のグルコースセンサーで検出される代謝情報などが迷走神経求心線維を介して伝達されている(図2)。それらの情報は延髄孤束核で神経線維を乗り替えて視床下部や大脳皮質などに情報が伝達され、全ての情報が統合処理され、最終的な「食べる」、「食べない」の決定がされている²⁾。

2. 中枢での食欲調節 (図2)

1950年代から視床下部外側野は食欲を亢進させる摂食中枢と考えられており、外側野には

食欲亢進ペプチドであるオレキシンやメラニン凝集ホルモン(melanin-concentrating hormone:MCH)の含有ニューロンが存在する一方、視床下部腹内側核は満腹感を惹起する満腹中枢と考えられていたが、その後の研究により食欲調節機構はさらに複雑であることが明らかになった。視床下部室傍核には、食欲抑制物質であるコルチコトロピン放出ホルモン(corticotropin-releasing hormone:CRH)含有ニューロンが存在し、同部には腹内側核、外側野、および視床下部弓状核からの神経入力がある。一方、室傍核からは、食欲抑制に作用するヒスタミンニューロンなどに神経投射を認める。視床下部弓状核には食欲亢進に作用するNPY/AgRPニューロンおよび食欲抑制に作用するPOMC/CARTニューロンが存在する。POMCからは α -メラニン細胞刺激ホルモン(α -melanocyte stimulating hormone: α -MSH)が生成され、その軸索は、内側視索前野、室傍核、背内側核などに投射しており、 α -MSHはメラノコルチン4型受容体を介して食欲抑制に作用する。NPY/AgRPニューロンとPOMC/CARTニューロンにはレプチン受容体が発現しており、レプチンから前者は抑制性に、後者は促進性に制御されている。一方、食欲亢進ペプチドであるグレリンからはレプチンとは逆に制御されている。弓状核からは室傍核のCRHニューロン、外側野のMCHニューロンおよび腹内側核などに神経投射を認める。その他、概日リズムを司る視交叉上核や、体温調節中枢である視索前野と腹内側核や外側野との間にも神経回路網が存在し、概日リズムや体温も摂食調節に影響を与えている。1例として、シフトワーカー(昼勤と夜勤のくり返しなど生活リズムが一定しないような勤務を行う者)では、肥満のリスクが高いことが明らかになっているが、その機序としてシフトワーカーの生活パターンは、通常のワーカー(昼勤のみの勤務を行う者)と比べて、1日のエネルギー消費総量と睡眠時のエネルギー消費量が減少

表 食欲制御物質

	食欲抑制に作用		食欲亢進に作用	
	名前	主な発現部位	名前	主な発現部位
中枢神経系	POMC α -MSH CART CRH ウロコルチン ウロコルチンII ウロコルチンIII NPB NPW ニューロメジンU PrRP セロトニン ヒスタミン ノルアドレナリン ($\alpha 1$, β) C型ナトリウム利尿ペプチド ネスファチン-1	弓状核 弓状核 弓状核 室傍核 中脳, 視索上核 弓状核, 室傍核 腹内側核, 室傍核 中脳, 海馬 室傍核, 視索上核 弓状核 腹内側核, 孤束核 縫線核 結節乳頭核 青斑核, 孤束核 弓状核 室傍核, 視索上核	NPY AgRP オレキシン MCH ガラニン ノルアドレナリン ($\alpha 2$) エンドカンナビノイド	弓状核, 室傍核など 弓状核 視床下部外側野 視床下部外側野 弓状核, 室傍核 青斑核, 孤束核 大脳基底核, 辺縁系
末梢組織	レプチン コレシストキニン PYY GLP-1 オキシントモデュリン インスリン	脂肪細胞 上部小腸 下部腸管, 直腸 下部小腸 下部小腸 膵 β 細胞	グレリン	胃

NPB : neuro peptide B, NPW : neuro peptide W, PrRP : prolactin related protein, GLP-1 : glucagon like peptide-1

図2 視床下部を中心とした食欲調節機構

視床下部諸核に発現している食欲制御物質と相互作用を示す。白抜き文字は食欲抑制物質を、黒字は食欲亢進物質を示す。実線は促進的、点線は抑制的なシグナルを示す。実際には記載した以外にも多くの食欲制御物質と相互作用が存在する。胃から分泌されるグレリンは迷走神経求心路、延髄孤束核を介して視床下部へ食欲亢進情報を伝達する。胃壁の進展は迷走神経を介して食欲抑制に作用する。

し、1日平均のグレリン濃度は変化しないものの、レプチンとPYYの血中濃度が低いことが最近報告された³⁾。その他、表に示すセロトニンやノルアドレナリンといった脳内アミン系も食欲抑制に作用しており、現在、これらをターゲットにした抗肥満症薬の1つが本邦で唯一使用可能なマジンドールである。

3. 末梢組織からの食欲調節

グルコースは、食後に血中濃度が上昇して視床下部に存在するグルコース受容ニューロンの活性化やグルコース感受性ニューロンの抑制により食欲抑制に作用する。インスリンも、食後に血中濃度が上昇するが、血糖低下作用とともに食欲抑制作用も持つ。遊離脂肪酸は空腹時に血中濃度が高値となり、食欲亢進に作用する。末梢組織で産生されるペプチドは、胃で産生・分泌されるグレリンが、唯一の食欲亢進作用を持ち、それ以外は食欲抑制に作用する(表)。多数の食欲制御物質が存在するが、ここではレプチン、グレリン、GLP-1、PYYについて記述する。

1) レプチン

レプチンは遺伝性肥満マウスである*ob/ob*マウスの原因遺伝子産物としてクローニングされ、主に脂肪細胞から分泌される蛋白である。レプチン受容体に異常を持つ*db/db*マウスも遺伝的に肥満をきたす。レプチンは、レプチン受容体や未知の経路を介して血液脳関門を通過し、視床下部、延髄孤束核、腹側被蓋野に作用してNPYやAgRPの産生や放出を抑制し、POMCやCARTの発現を促進して食欲を抑制し、また、自律神経系や内分泌系を介してエネルギー代謝亢進に作用する。その他、レプチンはコレシストキニンにより作用が増強され、カンナビノイド系、オレキシン、ヒスタミンなどとの相互作用も報告されている。実際に、脳室内や末梢に

レプチンを投与すると、摂食量減少とエネルギー消費亢進を認める。しかし、肥満者では高レプチン血症を呈しており、レプチンの作用が減弱している(=レプチン抵抗性)。レプチン抵抗性の分子機構については不明な点が多いが、視床下部、特に弓状核におけるレプチン受容体以降のシグナル伝達障害や血液脳関門の通過障害が推測されている。

最近、新たに、レプチンのエネルギー代謝調節作用のユニークなメカニズムが報告された。哺乳類の多くの細胞には非運動性の線毛が存在しており、アンテナのような感覚器官として作用しているが、ヒトでも動物でも線毛機能が先天的に欠失していると肥満をきたす。レプチン欠損やレプチン抵抗性マウスでは、脳内でも視床下部特異的に線毛の長さが短く、量も少なく、様々な視床下部の細胞にレプチンを添加すると用量依存的に線毛が長くなった。野生型マウスの視床下部において線毛を短くする処置を行うと、摂食量増加、エネルギー消費減少、肥満を生じ、POMCニューロンの活性化も低下しており、レプチン、インスリン、グルコースによる摂食量減少も対照群に比べて有意に少なかった。以上より、レプチンは代謝シグナルを受容する視床下部神経細胞の線毛の発現や長さを調節することでもエネルギー代謝調節を行っていることが明らかになった⁴⁾。

肥満では高血圧を呈することも多いが、ヒトでもマウスでもレプチンやレプチン受容体が機能的に欠損していると、著明な肥満にもかかわらず血圧はむしろ低くなる。最近、肥満に伴う血圧上昇には、体重とは無関係に視床下部背内側核でのレプチンシグナルが必須であることが報告され、肥満に伴う血圧上昇に脳内でのレプチン作用が重要であることが明らかとなった⁵⁾。

2) グレリン

グレリンは28アミノ酸残基からなるペプチドで、多くは胃で産生される。グレリンは強力

な成長ホルモン分泌促進作用や食欲亢進作用を持ち、その他にも胃液の分泌促進、消化管蠕動促進、血圧降下や心拍出量増加など多岐にわたる生理作用が明らかにされている。グレリンは迷走神経求心路を抑制し、この電気シグナルが延髄孤束核に伝達され、ノルアドレナリン含有ニューロンを介して最終的には視床下部に到達することで食欲亢進作用を示す(図2)。視床下部では、弓状核のNPY/AgRPニューロンの活性化やPOMC/CARTニューロンの抑制などを介して食欲亢進に作用する⁶⁾。ヒトでfunctional MRIを使用した研究によると、グレリン投与により報酬系に関与する部位(扁桃体、眼窩前頭皮質、黒質、尾状核、海馬)での有意な活性化が認められることなどから、グレリンは大脳辺縁系も介して食欲亢進に作用している。

3) GLP-1⁷⁾

GLP-1は30アミノ酸残基からなるペプチドで、下部腸管に存在するL細胞から分泌される。GLP-1の作用は、グルコース依存性のインスリン分泌亢進とグルカゴン分泌抑制、胃排泄抑制作用などのほか、摂食抑制作用がある。現在、複数のGLP-1受容体作動薬が抗糖尿病薬として臨床使用されているが、海外では特に高用量で抗肥満症薬としても成果を上げている。GLP-1は脳では延髄孤束核に発現しており、同部位から脳内の様々な部位、特に視床下部弓状核や室傍核に神経線維が投射している。一方、GLP-1受容体は膵島、心、腎、消化管などの末梢臓器のみならず、視床、視床下部、最後野、延髄孤束核といった中枢神経系にも広範囲に発現している。GLP-1の食欲抑制作用は中枢投与でも末梢投与でもみられるが、迷走神経求心路が情報伝達には必要である。GLP-1は視床下部弓状核のNPY/AgRPニューロンの抑制やPOMC/CARTニューロンの活性化などを介して食欲を抑制する。また、延髄孤束核に存在するGLP-1受容体は胃の機械的伸展刺激を感知して食欲抑制に作

用している。

4) PYY

PYYは36アミノ酸残基からなり、消化管のL細胞で産生され、食物摂取後に主にPYY₃₋₃₆として分泌され、NPY Y₂受容体を介して摂食を抑制する。その他、PYYには胃液や膵外分泌の抑制、胃運動抑制、胆嚢収縮抑制作用もある。PYYは迷走神経求心線維の電気活動を亢進して視床下部へ満腹情報を伝達し、視床下部弓状核のPOMCニューロンを活性化し、NPYを低下させる⁸⁾。ヒトへの臨床研究では、PYY₃₋₃₆を点滴静注後に自由摂食させると生食投与に比べ、約30%摂取エネルギー量が減少したという報告もあり、PYY₃₋₃₆の皮下注製剤、経鼻投与製剤、経口剤などの製剤が抗肥満症薬として開発・治療中である。

4. 食欲制御物質の遺伝子変異に伴う肥満

前述のように、食欲調節には多数の制御物質が関与しているが、一部の肥満者では、食欲制御物質の遺伝子変異が原因となるものもある。ヒトにおいても*ob/ob*マウスや*db/db*マウスと同様に、レプチン遺伝子やレプチン受容体遺伝子の変異による肥満が報告されている。また、POMC遺伝子や、その遺伝子産物の受容体であるメラノコルチン4型受容体の変異による肥満も報告されている。しかし、これらの単一遺伝子変異による肥満の頻度は極めて少ない。一方、 β 3アドレナリン受容体(β 3AR)や脱共役蛋白質1(UCP1)遺伝子などの遺伝子多型では、安静時基礎代謝量が低下して肥満しやすいことも報告されている。

おわりに

中枢や末梢における食欲調節機構と肥満のメカニズムを概説した。欧米では、ここ数年で食

欲抑制作用を持つ薬剤が新規に複数認可されており、その1つであるContrave®（オピオイド拮抗薬であるナルトレキソンと、ドーパミンおよびノルエピネフリンの再取り込み阻害薬であるブプロピオンの合剤）は、使用1年後に平均で8.2%の体重減少を認め、5%以上の体重減少者が64.9%、10%以上の体重減少者が39.4%であったと報告されている⁹⁾。本剤は食欲制御物

質をターゲットにした薬剤であるが、今後さらに食欲調節機構の全容が解明され、安全性と減量効果を両立した抗肥満症薬の開発と肥満症への長期改善効果の検証が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Ng M, et al : Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 384 : 766-781, 2014.
- 2) Schneeberger M, et al : Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. J Endocrinol 220 : T25-46, 2014.
- 3) McHill AW, et al : Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. Proc Natl Acad Sci U S A 111 : 17302-17307, 2014.
- 4) Han YM, et al : Leptin-promoted cilia assembly is critical for normal energy balance. J Clin Invest 124 : 2193-2197, 2014.
- 5) Simonds SE, et al : Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. Cell 159 : 1404-1416, 2014.
- 6) Nakazato M, et al : A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 409 : 194-198, 2001.
- 7) Dailey MJ, Moran TH : Glucagon-like peptide 1 and appetite. Trends Endocrinol Metab 24 : 85-91, 2013.
- 8) Degen L, et al : Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. Gastroenterology 129 : 1430-1436, 2005.
- 9) Apovian CM, et al : A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity 21 : 935-943, 2013.