

## 本能と煩惱（全 12 回）

### 第 6 回 肥満の神経内分泌学

浦野明央（北海道大学名誉教授）

前回、オックスフォード動物行動学事典（マクファーランド，1993）を引用して「食欲は栄養的に適当な食物を選んだり，エネルギーのバランスを正常に制御する際に基本的な働きをしている。」と記した。これは，言い換えると，脳による摂食行動の制御を，カロリーホメオスタシスあるいはエネルギーホメオスタシスという視点からとらえるべきだ，ということになる。

体重を減らすためにダイエットをしたのに，しばらくしたら元に戻ってしまったという話をよく聞く。動物実験でも同じことが見られる。高カロリー食で体重を増やしてやる，あるいは制限給餌や絶食で体重を減らしてやった後に，通常の餌を自由に食べられるようにしてやると，動物は，元の体重に戻るように食べ方を調節するのである。元に戻ると，体重を変化させないように，ほぼ一定のパターンで餌を食べるようになる。この時，体内に取り込んでいるエネルギー量と，消費しているエネルギー量が，ほぼ等しい，すなわち，エネルギーホメオスタシスが維持されているのである。

多くの動物は，エネルギー源となる栄養分を，脂肪などにして体内に貯えている。餌となる食物は，消化・吸収してからでないとエネルギー源として使えないので，使いやすい形にして体内に貯えているのである。なお，体の構成成分の中で，最も効率よくエネルギーを貯えられるのは脂肪<sup>1)</sup>なので，それがエネルギーの貯蔵庫<sup>2)</sup>として使われている。しかも，哺乳類では，摂食量と体脂肪量がよく比例している（Woods and Stricker, 2013）ので，脂肪の代謝，とくにその脂肪組織への過剰な蓄積，すなわち肥満が，エネルギーホメオスタシスの重要な要因であると考えられている。

#### 末梢から脳への化学信号：レプチンとインスリン

野生動物にとって，食べ過ぎや肥満によって体重が増えることは，敏捷な運

表1 哺乳類の摂食に関わる末梢のペプチド

	名 前	産生部位
促進因子	グーレリン	胃
抑制因子	アミリン	膵臓
	グルカゴン	
	インスリン	
	ボンベシン	胃
	コレシストキニン	小腸
	インターロイキン6 レプチン	脂肪組織

Norris and Carr (2013) より抜粋

動能力の低下につながるので、生存に関わる重大事であるという (Norris and Carr, 2013)。それは生態学者がいう採餌と捕食者の回避のトレードオフである。ほとんどの動物は、食物を漁っている間中、捕食者を回避するように警戒し続けることができない。一方、過食や肥満は、捕食者から素早く逃げる能力を低下させる（ヒトでは、生活習慣病の主要な原因となっている）。そのため、摂食行動は、消化管あるいは脂肪組織などからの満腹度やエネルギーの貯蔵状態を伝える因子（表1）と結びついているのだという。興味深いことに、この末梢因子のほとんどが、レプチンやインスリンのように、摂食を抑制する因子として働く。そのため、摂食抑制因子は、満腹因子ともよばれている<sup>3)</sup>。

レプチン： 脂肪組織から分泌され、中枢に働いて摂食の制御に関わっている末梢の満腹因子として、いくつかのペプチドやタンパク質が知られている。これらの因子は、アディポカイン (adipokine) と総称されているが、その中で最初に発見されたのがレプチン (leptin) である<sup>4)</sup>。レプチンは、肥満症のマウス (*ob/ob* マウス) の研究から得られた *ob* 遺伝子がコードしている 146 アミノ酸残基のタンパク質<sup>5)</sup>で、脂肪細胞から血中に放出される。多くの哺乳類で、その血中濃度は体脂肪率とよく相関しており、肥満したヒトの値は非肥満者の5倍ほどになる。なお、レプチン受容体は、サイトカイン受容体ファミリーに

属する1回膜貫通型の糖タンパク質で、レプチンが結合すると二量体を形成して活性を現し、細胞内情報伝達系の一つであるJAK-STAT経路を介して、POMC遺伝子（後述）などの発現を高める（図1）。

**インスリン：** 膵臓ランゲルハンス島（膵島）のB細胞から分泌されているペプチドホルモンで、50ほどのアミノ酸残基からなる<sup>6)</sup>。血中のグルコース濃度（血糖値）のホメオスタシスに関わる主要なホルモンとして古くから知られている。血糖値が上昇するとその分泌が促進され、肝臓や筋肉などの受容体に結合して血糖値を下げる。インスリン受容体は、2つの細胞外 $\alpha$ サブユニットと2つの膜を貫通する $\beta$ サブユニットからなっている（図1）。細胞外の $\alpha$ サブユニットにはインスリン結合部位があり、そこにインスリンが結合すると、チロシンキナーゼ活性をもつ $\beta$ サブユニットの活性化と自己リン酸化が起きる。それに続いて特有の細胞内情報伝達系が活性化され、肝臓、筋肉、脂肪組織などにおけるグルコースの細胞内取り込みが促進されるとともに、同化的な代謝、例えばグリコーゲン合成や脂肪合成、が高まる。

**肥満とレプチンおよびインスリンの働き：** 肥満、すなわち脂肪細胞への過剰な脂質の蓄積、あるいは過剰なエネルギーの摂取は、脂肪細胞からのレプチンの分泌や膵島B細胞からのインスリンの分泌を引き起こし、糖代謝と脂質代謝の促進によるエネルギー消費の増大をもたらす。これらの働きによって体重や体脂肪量が減少する。それだけでなく、レプチンとインスリンのいずれもが、独立に、あるいは協働して中枢に作用し、前回もふれたように、摂食を抑制するとされている（Niswender and Schwartz, 2003; Myers and Olson, 2012, Schneeberger et al, 2014）。

脳内にあって、エネルギーホメオスタシスひいては摂食の制御に重要な部位は、視床下部の内側基底部に位置する弓状核と腹内側核、内側部の室傍核および外側視床下部である（第4回 脊椎動物の視床下部 参照）。その中でも、レプチンとインスリンの受容体が高密度に分布する弓状核は、エネルギー源の過剰な摂取時や肥満時における摂食の抑制にとくに重要である<sup>7)</sup>。ここで、問題なのは、末梢で血中に放出されたレプチンやインスリンが、どのようにして血液-脳関門を通り抜けて脳内に入り、脳内ニューロンの膜受容体と結合してい

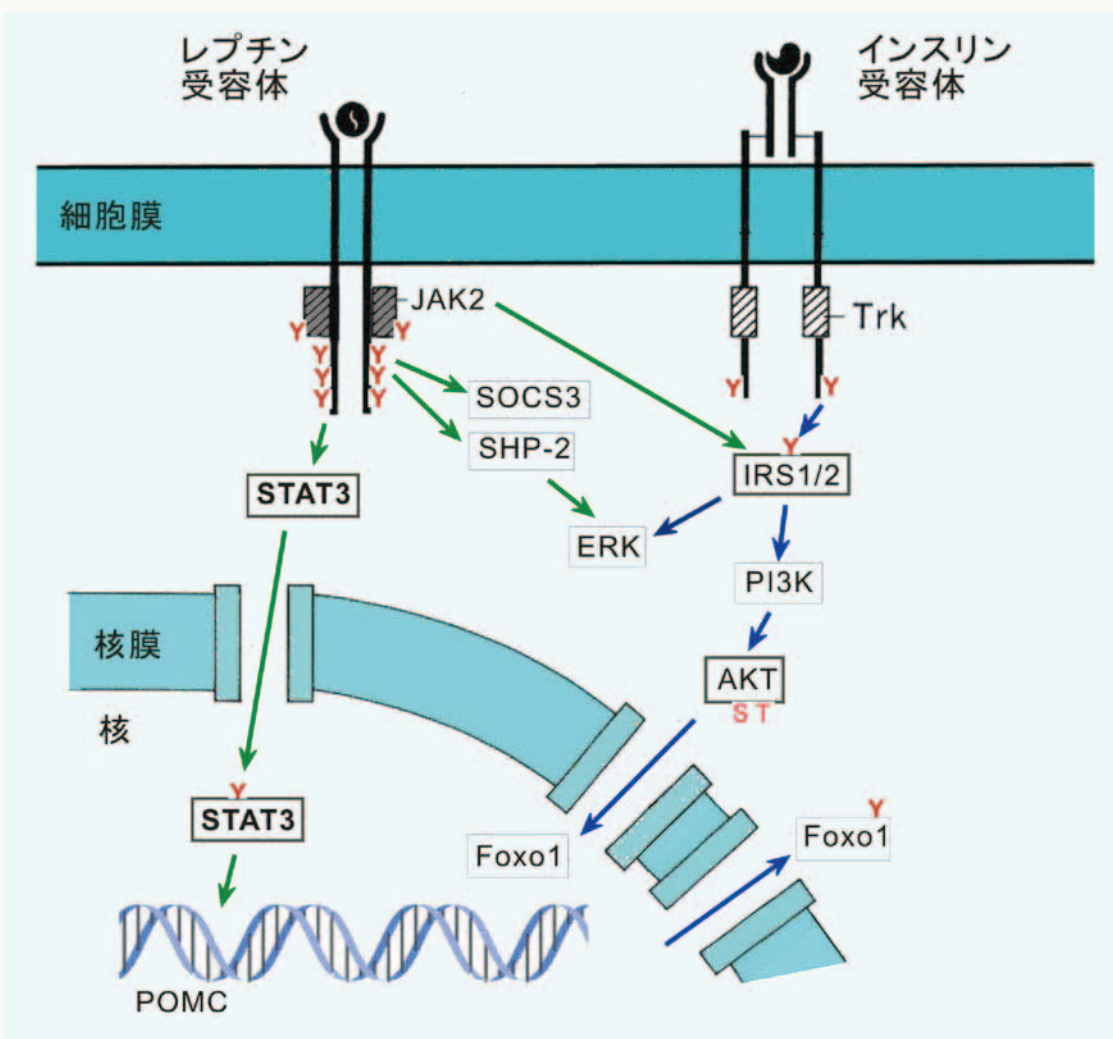


図1 レプチン受容体およびインスリン受容体の細胞内情報伝達系。レプチン受容体 (LRb) はレプチンが結合すると二量体となって、2型のヤヌスキナーゼ (JAK2) を活性化する。JAK2はタンパク質のチロシン残基 (一文字記号 Y) をリン酸化する酵素 (チロシンキナーゼ) で、活性化されると、LRbの細胞内領域にあるいくつかのチロシン残基 (赤字で示した Y) をリン酸化する。それによって SOCS3の活性化, あるいは SHP-2を介した ERKの活性化が起こる。ERKは、細胞外からの情報によって調節されるキナーゼで、細胞内のさまざまな機能、とくに細胞分裂の促進、に関わっている。LRbの他のリン酸化されたチロシン残基は STAT3(シグナル伝達兼転写活性化因子) をリン酸化する。それによって二量体となって核内に入った STAT3は、POMC 遺伝子の発現を高める。一方、インスリンの結合によって活性化したインスリン受容体は、インスリン受容体基質 (IRS1 および IRS2) のリン酸化とそれに続くカスケード反応を介して、糖代謝に関わる Foxo1 という転写調節因子を不活性化する。IRSの活性化は、ERKの活性化にも関わる。(Myers Jr and Olson, 2012 および Norris and Carr, 2013 をもとに作図)

るのである。

脳の機能を正常に維持するために、脳内では毛細血管と脳組織の間に、毛細

血管の内皮細胞およびアストログリアによるバリアがあって、イオンや分子量の大きい異物（多くの場合タンパク質）が脳内に入るのを防いでいる。レプチンは分子量 16,000、インスリンは分子量 5,800 のタンパク質であるだけでなく、血中より脳内の方が高濃度なので、拡散では血中から脳内には入れないと思われるのだが、実際には、脳内で働いている。その説明の一つは、受容体が輸送体として働いている、というものである。とくにレプチン受容体の場合、mRNA のスプライシング<sup>8)</sup>によって、アミノ酸配列が短いもの (LRa) と長いもの (LRb) ができてくるが、短い LRa の方が輸送体として働いているのだという。しかし、最近、第 4 回 脊椎動物の視床下部の図 4 で示したような、弓状核が接している第三脳室の基底部の脳室壁にあるタニサイトという特殊な細胞が重要なのだという説が提唱されている (Bolborea and Dale, 2013; Langlet, 2014)。

### 弓状核のニューロン

レプチン受容体やインスリン受容体が高密度に分布している弓状核は、視床下部の内側基底部にありますが、ここは血管を介した脳と下垂体の接点である正中隆起のすぐ上の血液—脳関門が弱い場所なので、血中の化学物質の濃度変化を検出するのに都合がよい場所だとされている (第 4 回 脊椎動物の視床下部・図 7)。弓状核には、下垂体からのホルモン分泌を調節している何種類かのニューロンが分布するが、それらに加えて、エネルギーホメオスタシスと摂食の制御に関わる 2 種類のニューロンが存在する。その一つは、前回名前が出てきた NPY/AgRP ニューロンである。NPY は神経ペプチド Y、AgRP はアグレイ関連タンパク質の略であるが、いずれも摂食を促進する作用をもつ。この 2 つに加えて抑制性のアミノ酸伝達物質である  $\gamma$  アミノ酪酸 (GABA) が同一ニューロンに共存している。NPY/AgRP ニューロンの主要な投射先は、室傍核、背内側核 (摂食に関わる概日リズム、すなわち腹時計の形成に関わる)、およびオレキシンニューロンが分布する外側視床下部である。

弓状核にあって、摂食に関わるもう 1 つのニューロンは、摂食を抑制している POMC ニューロンである。POMC は、エンドルフィン、 $\alpha$ -黒色素胞刺激



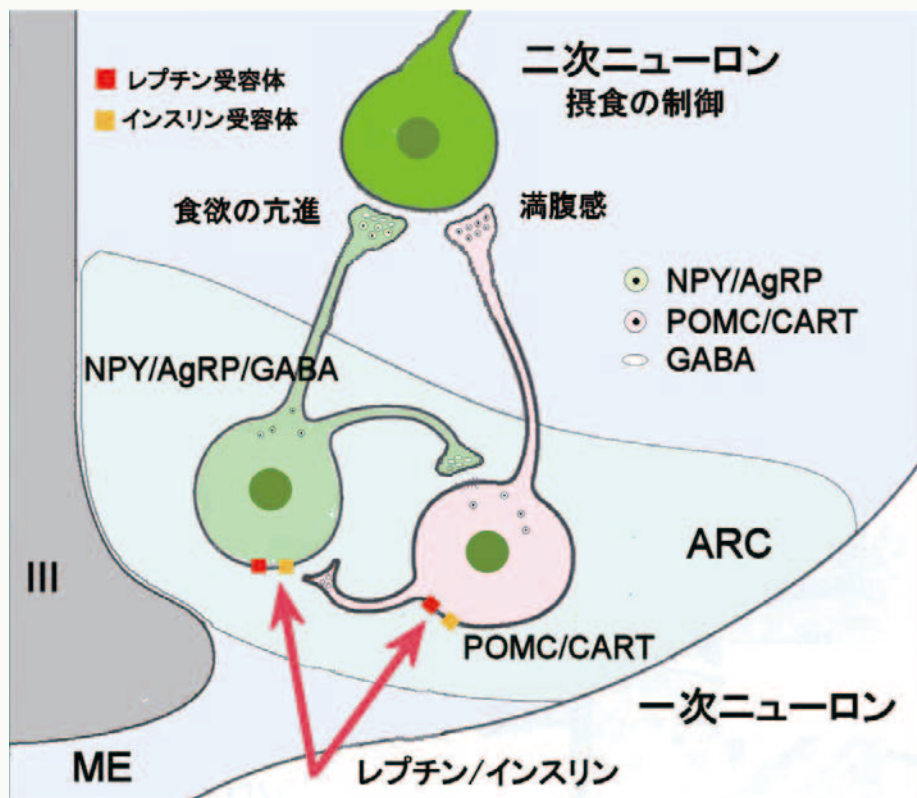


図2 視床下部・弓状核のニューロン活動の制御。弓状核には、エネルギーホメオスタシスに関わる末梢からの情報を検出している2種類のニューロンがある。その1つはNPY, AgRP およびGABAをもつNPY/AgRP/GABAニューロンであり、もう1つはPOMCとCARTとよばれるペプチドをもつPOMC/CARTニューロンである。レプチンおよびインスリンの受容体は両者に発現しているとされているが、図1に示したように、POMC/CARTニューロンではPOMC遺伝子の発現が、レプチンで高まる。肥満との関係は本文参照。(Niswendar and Schwartz, 2003 および Dietrich and Horvath, 2012 をもとに作図)

ホルモン ( $\alpha$ -MSH) および副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の前駆体であるプロオピオメラノコルチン (proopiomelanocortin) の略であるが、弓状核のPOMCニューロンは、摂食を抑制する作用をもつ $\alpha$ -MSHを放出している。メラノコルチン受容体とよばれているその受容体は何種類かあるが、弓状核と腹内側核ではMC3Rが、室傍核ではMC4Rが強く発現している。

上に述べたNPY/AgRPニューロンとPOMCニューロンのいずれもが、レプチンおよびインスリンの受容体をもっているという。空腹だとNPY/AgRPニューロンは血中のレプチンやインスリンの濃度の低下により活動が高まり、摂食を促進するが、満腹時さらには肥満時にはPOMCニューロンがレプチン

やインスリンによる刺激によって $\alpha$ -MSHを放出し、摂食を抑制する。なお、空腹時のNPY/AgRPニューロンの活動の上昇によって、共存する抑制性のGABAが放出されるので、POMCニューロンの活動が低下する(図2)。

弓状核のニューロンは、エネルギーホメオスタシスに関する末梢からの情報を検出する一次系である。そこからの信号が、二次系の外側視床下部や室傍核を介して、脳内の多くの部位に伝わることで摂食行動が発現しているのだが、本稿ではそこまでふれられなかった。いささか残念である。

註

- 1) 脂肪はgあたりに9 Kcalのエネルギーを貯えている。これは炭水化物やタンパク質のgあたり4 Kcalの倍になる。
- 2) ヒトの場合、体重の50~60%ほどが水、20%ほどが脂肪である。体重に対する脂肪の量が体脂肪率で、それが、男性では20%、女性では25%を越えると肥満ということになる。体脂肪率は、身長に対する体重の比率と関係することから、体格指数 (Body Mass Index, BMI), すなわち体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>が肥満を判定する指標とされており、BMIが25以上だと肥満とされる(日本肥満学会)。
- 3) 脳に作用して摂食を促進している末梢因子は、胃から分泌されているグレリンだけである(前回参照)。
- 4) レプチンとその受容体、あるいは以降に名前が出てくるホルモンなどの情報分子についての詳細は、日本比較内分泌学会編のホルモンハンドブックを参照されたい。
- 5) 肥満症の*ob/ob*マウスでは、*ob*遺伝子の変異しているため、短く活性のないレプチンが作られている。
- 6) 動物界には、インスリン様ペプチド、インスリン様成長因子など、インスリンによく似たペプチドが、広く存在する。それらの受容体や、それによって活性化される細胞内情報伝達系も相同性が高い。
- 7) レプチンおよびインスリンの受容体は、視床下部以外の脳内部位にも存在するが、それらの部位で、レプチンやインスリンがエネルギーホメオスタシスに直接関わっているという報告はないという(Myers and Olson, 2012)。
- 8) 遺伝子から転写によって合成されてきたmRNAの中には、転写後にスプライシング(切

り貼り) とよばれる編集を受けるものがある。それによって1つの遺伝子から配列のよく似た複数種のタンパク質が合成される。

#### 参考文献

日本比較内分泌学会 [編] : 内分泌器官のアトラス. 講談社 (1987)

日本比較内分泌学会 [編] : ホルモンハンドブック 新訂 eBook 版. 南江堂 (2007)

マクファーランド, D [編], 木村武二 [監訳] : オックスフォード動物行動学事典, どうぶつ社 (1993)

Bolborea M., Dale N.: Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci* 36: 91-100 (2013)

Dietrich M.O., Horvath T.: Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* doi.org/10.1016/tins.2012.12.005 (2012)

Langlet F.: Tanycytes, a gateway to the metabolic hypothalamus. *J Neuroendocrinol*: doi: 10.1111/jne.12191 (2014)

Myers Jr M.G., Olson D.P.: Central nervous system control of metabolism. *Nature* 491: 357-363 (2012)

Niswendar K.D., Schwartz M.W.: Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular capabilities. *Frontiers in Neuroendocrinol* 24: 1-10 (2003)

Norris D.O., Carr J.A.: *Vertebrate Endocrinology*, 5th Ed. Academic Press (2013)



Schneeberger M., Gomis R., Claret M.: Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol* 220: T25-T46 (2014)

Woods S.C., Stricker E.M.: Chapter 36. Food intake and metabolism. in Squire L.R. et al (eds) *Fundamental Neuroscience*, 4th Ed. Academic Press (2013)

本稿へのコメント・質問は [aurano@sci.hokudai.ac.jp](mailto:aurano@sci.hokudai.ac.jp) でお待ちしています。