

中枢のドーパミン神経による摂食調節機構

池 田 弘 子

星薬科大学 薬物治療学教室

Role of central dopaminergic functions in the regulation of feeding behavior

Hiroko IKEDA

Department of Pathophysiology and Therapeutics,

Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

はじめに

肥満人口は全世界的に増加の一途を辿り、世界的な社会問題となっている¹⁾。日本においても、厚生労働省「国民健康・栄養調査」(平成 25 年)によると、男性の約 3 割、女性の約 2 割が BMI 25 kg/m² 以上の肥満であると報告されている。肥満は、糖尿病や脂質異常症といった生活習慣病をひき起こし、さらには心筋梗塞や脳卒中のリスクを高めることから(図 1)、肥満改善のための有効な対策が求められる。一般に、肥満症の改善には、適度な運動とバランスのとれた食生活が有効だとされている。しかし、実際にはそれだけでは改善が難しいことから、高度の肥満症に対しては、外科治療や薬物治療が施される。

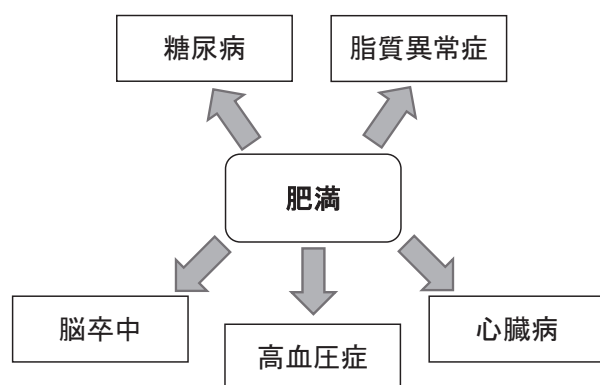


図 1 肥満によりひき起こされる病気

肥満は、糖尿病や脂質異常症など様々な病気をひき起こす。

肥満人口の増加に伴って、肥満に対する薬物治療の重要性が増しているが、現在、日本において肥満症治療薬として使用されているのは、消化管からの脂質の吸収を抑制するセチリスタットと、摂食抑制薬のマジンドールのみである。摂食抑制薬としては、古くは覚せい剤のア

ンフェタミンが使われていた。しかし、アンフェタミンは薬物依存性が高いことから、1979 年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) によりその使用が禁止された。アンフェタミンは、中枢のドーパミンやノルアドレナリンといったモノアミン神経を活性化することから、その後、主にモノアミン神経をターゲットとした摂食抑制薬が数多く開発された²⁾。しかし、いずれもその副作用等が問題となり、現在ではそのほとんどの開発や使用が中止されている。現在、臨床において唯一使用可能なマジンドールも、ドーパミン神経を活性化するというアンフェタミンと類似した作用機序を有することから、その薬物依存性が懸念され、その適応は BMI 35 kg/m² 以上の高度肥満に限られ、使用は 3 カ月を限度とされている。現在も摂食抑制薬の開発はさかんに行われており、より有効で安全性の高い摂食抑制薬の登場が待たれる。

マジンドールは中枢のドーパミン神経を活性化することから、中枢のドーパミン神経は摂食調節において重要な役割を果たすことが考えられる。これまでに、中脳辺縁系ドーパミン神経の摂食調節における役割については数多くの研究がなされ、中脳辺縁系ドーパミン神経は食物の嗜好性や報酬に関与することが明らかになっている³⁾。一方で、生体のエネルギー代謝を司る視床下部にもドーパミン受容体が存在することが報告され⁴⁾、視床下部のドーパミン神経も摂食調節に関与する可能性が考えられる。そこで本稿では、これらのドーパミン神経による摂食調節機構について概説する。

1. 中脳辺縁系ドーパミン神経による摂食調節

腹側被蓋野から側坐核へ投射する中脳辺縁系ドーパミン神経は(図 2)、情動や報酬、記憶、運動など様々な生理機能に関与することが知られている。また、この中脳

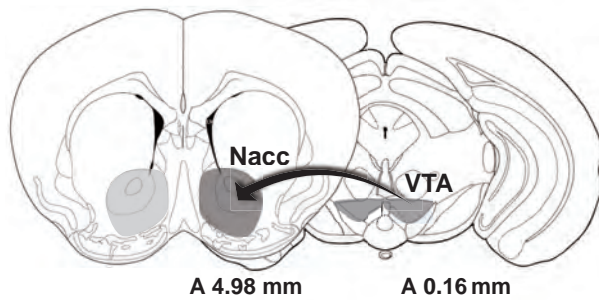


図2 中脳辺縁系ドパミン神経

中脳辺縁系ドパミン神経は腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (Nacc) に投射する。図は Paxinos と Franklin²⁴⁾ のアトラスより引用。数字は耳間線からの距離を示す。

辺縁系ドパミン神経は薬物依存において重要な役割を果たすことが知られ、モルヒネやアンフェタミンなどの依存性薬物は、中脳辺縁系ドパミン神経を活性化することで精神依存をひき起こすと考えられている⁵⁾。

近年、この中脳辺縁系ドパミン神経は、依存性薬物のみならず、嗜好性の高い食物の摂取によっても活性化することが報告されている。例えば、ラットが好むとされるスクロース水溶液やスナック、チョコレートなどをラットに摂取させると、中脳辺縁系ドパミン神経の投射先である側坐核において、ドパミン量が著明に上昇することが報告されている^{6, 7)}。一方で、側坐核にアンフェタミンを投与することでドパミン神経を活性化させると、砂糖を含む餌を得るためのオペラント行動が増加することも報告されている⁸⁾。また、ドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: TH) をノックアウトしドパミンを欠損させたマウスでは食物に対する嗜好性が消失し、側坐核のドパミンを補充することによりこの嗜好性が回復することも報告されている⁹⁾。さらに、ドパミン D₁ 受容体アンタゴニストまたはドパミン D₂ 受容体アンタゴニストを側坐核に投与するとオペラント行動が減少することも報告され¹⁰⁾、側坐核のドパミン D₁ および D₂ 受容体はいずれも食物に対する嗜好性や摂食欲求に促進的に働くと考えられる。以上の報告を考えあわせると、嗜好性の高い食物の摂取は中脳辺縁系ドパミン神経を活性化し、側坐核のドパミン D₁ および D₂ 受容体を介して嗜好性の高い食物の摂取を亢進させることが示唆される (図3)。一方で、側坐核へのドパミン受容体関連薬の投与は、普通餌の摂取量には影響を与えないことから¹⁰⁾、側坐核のドパミン機能は、通常の摂食には関与せず、食物に対する嗜好性や報酬効果に関与すると考えられる。

以上のように、嗜好性食物の摂取は中脳辺縁系ドパミン神経を活性化し、これがさらなる摂食欲求に繋がることから、マウスに高脂肪食などを慢性的に与えると摂食量の増加から次第に体重が増加し、肥満状態になる。こ

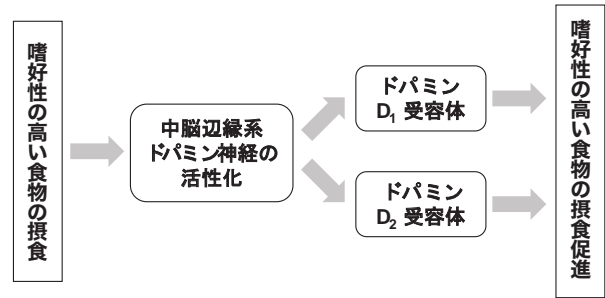


図3 中脳辺縁系ドパミン神経による摂食調節機構

嗜好性の高い食物を摂取することにより中脳辺縁系ドパミン神経は活性化し、これがドパミン D₁ および D₂ 受容体を刺激することによりさらなる食物の摂取をひき起こす。

の肥満モデルマウスでは、側坐核のドパミンレベルが低下し、アンフェタミンなどのドパミン神経活性化薬に対する反応性も低下することが報告されており¹¹⁾、慢性的な嗜好性食物の摂取により中脳辺縁系ドパミン神経の機能が低下すると考えられる。中脳辺縁系ドパミン神経は、報酬のみならず多幸感などにも関与することから、肥満時に認められる中脳辺縁系ドパミン神経の機能低下は、嗜好性食物を摂取した際の満足感の低下に結びつき、食物摂取による満足感を得るために摂食が亢進し、これがさらなる摂食量の増加につながるものと推測される¹¹⁾。

以上のこれまでの研究により、中脳辺縁系ドパミン神経は、食物に対する嗜好性や報酬効果において重要な役割を果たすと考えられる。また、肥満をひき起こす因子の一つである可能性が考えられる。

2. 視床下部のドパミン神経およびドパミン受容体の分布

視床下部は生体の恒常性の維持に重要な役割を果たし、血糖調節や摂食調節といったエネルギー代謝調節の中核である。視床下部は、視床下部弓状核、視床下部腹内側核、視床下部背内側核、視床下部外側野および視床下部室傍核に分けられ、それぞれ異なる役割を果たすとされている¹²⁾ (図4)。摂食調節においては、視床下部背内

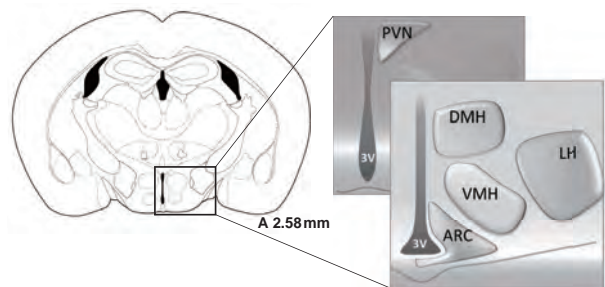


図4 視床下部の各部位の位置

視床下部は、視床下部弓状核 (ARC)、視床下部背内側核 (DMH)、視床下部腹内側核 (VMH)、視床下部外側野 (LH) および視床下部室傍核 (PVN) に分けられ、生理機能の調節においてそれぞれ異なる役割を果たすと考えられている。図は Paxinos と Franklin²⁴⁾ のアトラスより引用。数字は耳間線からの距離を示す。

側核を破壊すると動物の摂食が亢進し体重が増加し、視床下部外側野を破壊すると動物の摂食が抑制され体重が減少することから、視床下部背内側核は満腹中枢、視床下部外側野は摂食中枢と呼ばれている¹²⁾。

視床下部のドーパミン神経の役割については、視床下部室傍核から下垂体に投射するドーパミン神経がドーパミン D_2 受容体を介して下垂体からのプロラクチンなどのホルモン分泌を抑制的に制御することが明らかになっている。一方、視床下部にはドーパミン受容体が存在することが報告され⁴⁾、視床下部のドーパミン神経機能はホルモン分泌調節のみならず様々な生理機能を調節する可能性が考えられる。そこで、著者はまず、満腹中枢とされる視床下部背内側核および摂食中枢とされる視床下部外側野に注目し、ドーパミン受容体が存在するか確認した。その結果、ドーパミン D_1 受容体は視床下部腹内側核および視床下部外側野のいずれの部位にも高密度に存在するのに対し、ドーパミン D_2 受容体は、視床下部外側野には高密度に存在するが、視床下部腹内側核では存在量が少ないことが明らかになった。視床下部外側野にはドーパミン D_1 および D_2 受容体がいずれも存在していたことから、著者は視床下部外側野に注目し、同部位へ投射するドーパミン神経を同定した。視床下部外側野に逆行性トレーサーの Fluoro-Gold (FG) を投与することにより、FG 陽性細胞は腹側被蓋野および黒質緻密部に多数認められた。腹側被蓋野および黒質緻密部をドーパミン神経のマーカーとして用いられる TH の抗体を用いて染色したところ、腹側被蓋野および黒質緻密部における FG 陽性細胞の約半数が TH 陽性であることが示された。これらの結果から、腹側被蓋野および黒質緻密部から視床下部外側野へドーパミン神経が投射していることが明らかになった (図 5)。以上より、視床下部外側野へは腹側被蓋野および黒質緻密部からドーパミン神経が投射しており、視床下部外側野にドーパミン D_1 および D_2 受容体が存在することが示された。

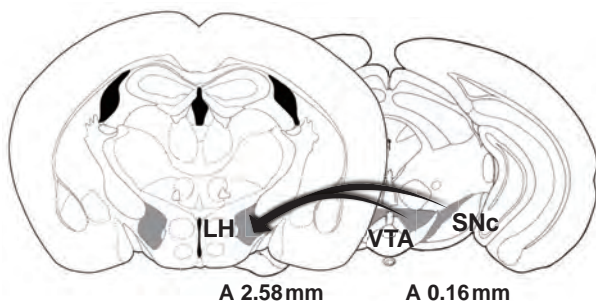


図 5 視床下部外側野へのドーパミン神経の投射
腹側被蓋野 (VTA) および黒質緻密部 (SNc) から視床下部外側野 (LH) へドーパミン神経は投射している。図は Paxinos と Franklin²⁴⁾ のアトラスより引用。数字は耳間線からの距離を示す。

3. 摂食による視床下部外側野ドーパミン神経の活性化変化

視床下部外側野は摂食中枢として考えられている部位であることから、視床下部外側野のドーパミン神経は摂食と密接な関係にあると考えられる。実際に、過去の報告では、ラットに摂食させることにより視床下部外側野のドーパミン量が増加することが示されている¹³⁾。そこで著者は、摂食が視床下部外側野のドーパミン神経を活性化させることを確認する目的で、*in vivo* microdialysis 法を用いて摂食による視床下部外側野のドーパミン量の変化について検討した (図 6A)。その結果、視床下部外側野のドーパミン量は摂食により著明に増加した (図 6B)。また、動物に摂食させる代わりに、グルコース (4 g/kg, i.p.) を投与しても、摂食時と同様に視床下部外側野のドーパミン量は上昇した (図 6C)。以上の結果から、視床下部外側野のドーパミン神経は、摂食に伴って活性化することが明らかになった。さらに、摂食させる代わりにグルコースを投与しても、視床下部外側野のドーパミン量は増加したことから (図 6C)、摂食に伴った血糖値の上昇を介して視床下部外側野のドーパミン神経は活性化することが示唆された。

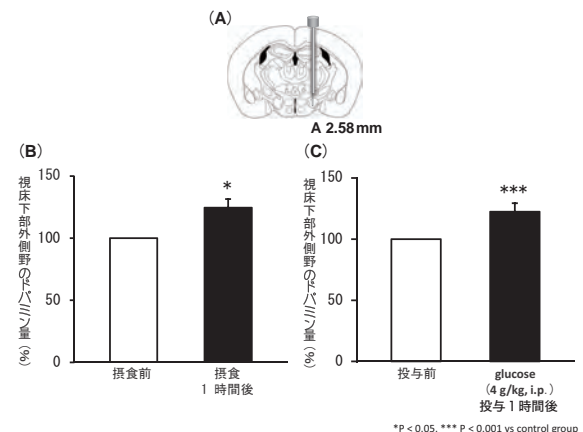


図 6 摂食および glucose 投与による視床下部外側野のドーパミン量の変化

(A) *In vivo* microdialysis 法による視床下部外側野への透析プローブの植立位置。図は Paxinos と Franklin²⁴⁾ のアトラスより引用。数字は耳間線からの距離を示す。(B) 摂食による視床下部外側野のドーパミン量の変化。(C) Glucose (4 g/kg) 投与による視床下部外側野のドーパミン量の変化。

4. 視床下部外側野のドーパミン受容体による摂食調節

視床下部外側野にドーパミン D_1 および D_2 受容体が存在することや、視床下部外側野のドーパミン神経が摂食により活性化されることが明らかになったことから、視床下部外側野のドーパミン受容体の刺激が摂食行動を調節する可能性が考えられる。これまでに、ドーパミンを視床下

部外側野に投与することにより摂食量が減少することは報告されているが¹⁴⁾、ドパミン D₁ および D₂ 受容体の摂食調節における役割については不明である。そこで著者は、視床下部外側野のドパミン D₁ および D₂ 受容体が、摂食調節にどのように関与するか検討した。両側の視床下部外側野にドパミン D₁ 受容体アゴニストの SKF 38393 を投与すると摂食量は有意に減少し、この作用はドパミン D₁ 受容体アンタゴニストの SCH 23390 を併用投与することにより拮抗された。一方、SCH 23390 の単独投与では、摂食量は変化しなかった (図 7 A)。このことから、視床下部外側野のドパミン D₁ 受容体を刺激することにより、摂食行動は抑制されることが明らかになった。同様に、摂食調節における視床下部外側野のドパミン D₂ 受容体の役割について検討した結果、ドパミン D₂ 受容体アゴニストの quinpirole を両側の視床下部外側野へ投与することにより摂食量は著明に減少し、この作用はドパミン D₂ 受容体アンタゴニストの l-sulpiride の併用により拮抗された。一方、l-sulpiride の単独投与は摂食量に有意な影響を与えなかった (図 7 B)。この結果から、視床下部外側野のドパミン D₂ 受容体を刺激した場合にも摂食行動は抑制されることが示された。

以上のように、視床下部外側野のドパミン D₁ および D₂ 受容体はいずれも摂食行動を抑制的に制御することが示唆された。

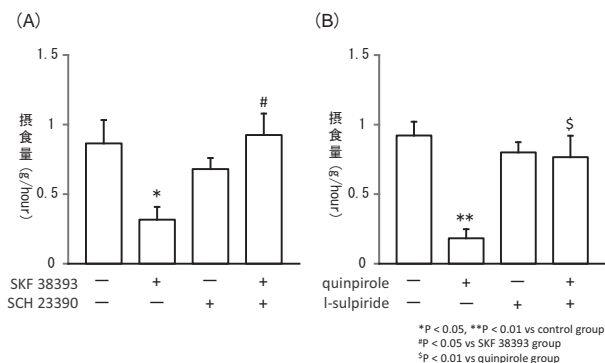


図 7 視床下部外側野へのドパミン関連薬の投与が摂食量に与える影響

(A) 両側の視床下部外側野にドパミン D₁ 受容体アゴニストの SKF 38393 およびアンタゴニストの SCH 23390 を投与した際の摂食量の変化。(B) 両側の視床下部外側野にドパミン D₂ 受容体アゴニストの quinpirole およびアンタゴニストの l-sulpiride を投与した際の摂食量の変化。

5. 視床下部外側野ドパミン神経の摂食調節に対する神経ペプチドの関与

近年、視床下部から様々な神経ペプチドが発見され、それらの多くが摂食調節に関与することが明らかとなり、これらは摂食調節ペプチドと呼ばれている¹²⁾。摂食調節

ペプチドのうち、代表的なものを表 1 に示した。

表 1 摂食調節における視床下部の神経ペプチドの役割

摂食調節ペプチド	神経細胞体の存在部位	摂食調節における役割
NPY	視床下部弓状核	摂食促進作用
AGRP		
orexin	視床下部外側野	
MCH		
α-MSH	視床下部弓状核	摂食抑制作用

AGRP: agouti-related peptide, NPY: neuropeptide Y, POMC: proopiomelanocortin, MCH: melanin concentrating hormone

Neuropeptide Y (NPY) および agouti-related peptide (AGRP) は強力な摂食促進作用を示す神経ペプチドとして知られる¹⁵⁻¹⁷⁾。NPY と AGRP は同一神経に共在し、この神経は視床下部弓状核に神経細胞体が存在し、主に視床下部外側野や視床下部室傍核に投射することが知られている¹²⁾。また、orexin と melanocortin concentrating hormone (MCH) も摂食を促進させる神経ペプチドとして同定された¹⁸⁻²⁰⁾。これまでに、orexin 神経の神経細胞体は視床下部外側野に存在し、その多くは腹側被蓋野に、一部は内側前頭前皮質や側坐核などに投射することが報告されている²¹⁾。同様に、MCH 神経もその神経細胞体は視床下部外側野に存在し、この神経は側坐核をはじめ広く脳全域に投射することが示されている²²⁾。一方、proopiomelanocortin (POMC) 神経は視床下部弓状核から主に視床下部外側野や視床下部室傍核に投射し、POMC のプロセッシングにより産生される α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH) は摂食行動を抑制的に調節することが報告されている^{17, 21)}。以上の摂食調節ペプチド以外にも視床下部からは様々な神経ペプチドが同定されており、摂食行動を調節することが報告されている。このように、視床下部には摂食促進作用または摂食抑制作用を有する神経ペプチドが複数存在することで、緻密な摂食調節を行っていると言える。

上述のように、著者は、視床下部外側野のドパミン神経が摂食調節に関与し、視床下部外側野のドパミン D₁ および D₂ 受容体の刺激は、摂食行動を抑制的に制御することを明らかにした。視床下部の神経ペプチドは摂食調節に重要な役割を果たすことから、ドパミン神経による摂食調節機構にこれらの摂食調節ペプチドが関与する可能性がある。しかし、ドパミン神経と摂食調節ペプチドの関連については検討されていない。そこで著者は、摂食抑制作用を示すドパミン D₁ および D₂ 受容体アゴ

ニストを投与した際に、各神経ペプチドの発現量が変化するか検討した。ドパミン D₁ 受容体アゴニストの SKF 38393 を投与し、視床下部における神経ペプチドの mRNA 発現量の変化について PCR 法を用いて検討した結果、視床下部の NPY および AGRP の mRNA 発現量は有意に減少したが、orexin の前駆体である prepro-orexin、MCH の前駆体である proMCH および POMC の mRNA 発現量は変化しなかった (表 2)。これらの結果から、ドパミン D₁ 受容体の刺激は、NPY および AGRP 神経の活性を抑制することが示唆された。また、ドパミン D₂ 受容体アゴニストの quinpirole を投与して同様の検討を行った結果、preproorexin の mRNA 発現量は減少し、POMC の mRNA 発現量は増加した。一方、quinpirole の投与では、NPY、AGRP および proMCH の mRNA 発現量は変化しなかった (表 2)。これらの結果から、ドパミン D₂ 受容体の刺激は、orexin 神経活性を抑制し、POMC 神経活性を亢進させることが示唆された。

表 2 ドパミン D₁ 受容体アゴニストの SKF 38393 またはドパミン D₂ 受容体アゴニストの quinpirole による視床下部の摂食調節ペプチドの mRNA 発現量の変化

	PPORX	proMCH	NPY	AGRP	POMC
SKF 38393	—	—	↓	↓	—
quinpirole	↓	—	—	—	↑

AGRP: agouti-related peptide, NPY: neuropeptide Y, POMC: proopiomelanocortin, PPORX: preproorexin, proMCH: pro-melanin concentrating hormone

以上の結果から、ドパミン D₁ および D₂ 受容体のいずれを刺激しても摂食行動は抑制されるものの、その抑制作用の発現機序は異なる可能性が示された。

おわりに

古くから中枢のドパミン神経が摂食調節に関与することは指摘されていたが、その作用はいまだ明らかではなく、その調節機構も多彩である。腹側被蓋野から側坐核に投射するドパミン神経の摂食調節における役割については、これまでに数多く研究され、このドパミン神経は食の嗜好性や報酬効果に重要な役割を果たし、その活性化が摂食の亢進をひき起こすことが明らかになっている。一方で、本稿で示したように、腹側被蓋野や黒質緻密部から視床下部外側野へ投射するドパミン神経も摂食調節に重要な役割を果たす。著者の研究により、視床下部外側野のドパミン神経は摂食により活性化し、これが D₁ および D₂ 受容体を介して摂食を終了させることが示唆される (図 8)。さらに、ドパミン D₁ 受容体の刺激は

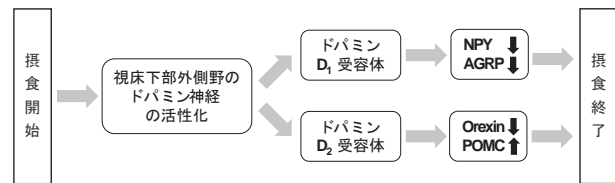


図 8 視床下部外側野のドパミン神経による摂食調節機構
摂食により視床下部外側野のドパミン神経が活性化する。ドパミン D₁ 受容体の刺激は neuropeptide Y (NPY) および agouti-related peptide (AGRP) 神経を抑制し、ドパミン D₂ 受容体の刺激は orexin 神経の抑制ならびに proopiomelanocortin (POMC) 神経の活性化により摂食行動を抑制する。

NPY および AGRP 神経の抑制を介して、ドパミン D₂ 受容体の刺激は orexin 神経の抑制および POMC 神経の活性化を介して、それぞれ摂食行動を抑制することが示唆された。

冒頭に述べたとおり、摂食量をコントロールすることは、肥満症対策として有効であるが、現在、有効な治療法は限られている。中枢による摂食調節機構については数多く報告されているが、未だ不明な点も多く、摂食調節に関わる神経機構の解明は、肥満に対する将来の治療戦略の提案につながるものと考えられる。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、平成 26 年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りましたことに対し、理事長の大谷卓男先生ならびに学長の田中隆治先生に深く感謝申し上げます。また、本研究の遂行のためにご協力を賜りました薬物治療学教室教授の亀井淳三先生をはじめ、教室員の皆様に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Scully T. Public health: Society at large. *Nature* 508, S50-51, 2014.
- 2) Dolgin E. A history of drugs on the weight list. *Nat Med* 18, 843, 2012.
- 3) Vucetic Z, Reyes TM. Central dopaminergic circuitry controlling food intake and reward: implications for the regulation of obesity. *WIREs Syst Biol Med* 2, 577-593, 2010.
- 4) Wamsley JK, Gehlert DR, Filloux FM, Dawson TM. Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. *J Chem Neuroanat* 2, 119-137, 1989.
- 5) Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 18, 463-495, 1995.
- 6) Hajnal A, Smith GP, Norgren R. Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286, R31-37, 2004.
- 7) Bassareo V, Musio P, Di Chiara G. Reciprocal responsiveness of nucleus accumbens shell and core dopamine to food- and drug-conditioned stimuli. *Psychopharmacology* 214, 687-697, 2011.
- 8) Zhang M, Balmadrid C, Kelley AE. Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav Neurosci* 117, 202-211, 2003.
- 9) Szczypka MS, Rainey MA, Kim DS, Alaynick WA, Marck BT, Matsumoto AM, Palmiter RD. Feeding behavior in dopamine-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 12138-12143, 1999.
- 10) Nowend KL, Arizzi, M, Carlson BB, Salamone JD. D1 and D2 antagonism in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads to compensatory increase in chow consumption. *Pharmacol Biochem Behav* 69, 373-382, 2001.
- 11) Geiger BM, Haburcak, M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN. Deficit of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 159, 1193-1199, 2009.
- 12) Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661-671, 2000.
- 13) Meguid MM, Yang Z-J, Koseki M. Eating induced rise in LHA-dopamine correlates with meal size in normal and bulbectomized rats. *Brain Res Bull* 36, 487-490, 1995.
- 14) Leibowitz SF, Rossakis C. Pharmacological characterization of perifornical hypothalamic dopamine receptors mediating feeding inhibition in the rat. *Brain Res* 172, 115-130, 1979.
- 15) Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 115, 427-429, 1984.
- 16) Stanley BG, Chin AS, Leibowitz SF. Feeding and drinking by central injection of neuropeptide Y: evidence for a hypothalamic site(s) of action. *Brain Res Bull* 14, 521-524, 1985.
- 17) Rossi M, Kim MS, Morgan DGA, Small CJ, Edwards CMB, Sunter D, Abusnana S, Goldstone AP, Russell SH, Stanley SA, Smith DM, Yagaloff K, Ghatei MA, Bloom SR. A C-terminal fragment of agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 139, 4428-4431, 1998.
- 18) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu W-S, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, 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.
- 19) Ludwig DS, Moutjoy KG, Tatro JB, Gillette JA, Frederick RC, Flier JS, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone: a functional melanocortin antagonist in the hypothalamus. *Am J Physiol* 274, E627-E633, 1998.
- 20) Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 396, 670-674, 1998.
- 21) Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 111, 379-387, 2002.
- 22) Pissios P, Bradley RL, Maratos-Flier E. Expanding the scales: the multiple roles of MCH in regulating energy balance and other biological functions. *Endocrine Rev* 27, 606-620, 2006.
- 23) Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385, 165-167, 1997.
- 24) Paxinos G, Franklin KBJ (2001) *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, 2nd ed. New York: Academic Press.

Role of central dopaminergic functions in the regulation of feeding behavior

Hiroko IKEDA

*Department of Pathophysiology and Therapeutics,
Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*

Central dopaminergic neurons are known to regulate feeding behavior. Mesolimbic dopaminergic neurons, which project from the ventral tegmental area (VTA) to the nucleus accumbens (Nacc), are well known to play an important role in the motivational aspect of food: the activation of accumbal dopaminergic neurons increases the preference of palatable food through the dopamine D₁ and D₂ receptors. In contrast, dopaminergic neurons which project from the VTA and the substantia nigra pars compacta to the lateral hypothalamus (LH) regulate feeding behavior: the activation of these dopaminergic neurons inhibits feeding behavior through both the dopamine D₁ and D₂ receptors. Thus, mesolimbic dopaminergic neurons modulate the motivational aspect of food whereas hypothalamic dopaminergic neurons modulate feeding behavior. Understanding the mechanisms of the regulation of feeding behavior paves the way to establish the effective way to treat obesity.