

## 視床下部による摂食調節機構とドパミン神経の関与

米 持 奈央美

星薬科大学 薬物治療学研究室

## Neural mechanisms of feeding behavior in the hypothalamus and involvement of dopaminergic mechanisms

Naomi YONEMOCHI

Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University

## はじめに

「肥満は、脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、体格指数 (body mass index ; BMI)  $\geq 25$  のもの」と肥満症診療ガイドラインでは定められている<sup>1)</sup>。令和元年の厚生労働省「国民健康・栄養調査結果の概要」によると、成人男性のうち BMI 25 以上の肥満人口は 33.0%、成人女性の肥満人口は 22.3% である。直近 10 年においては、男性では肥満人口の増加が報告されており、女性では横ばいを推移している。

肥満は、糖尿病や脂質異常症、高血圧症の発症リスクを高め、これらの疾患が進行すると、動脈硬化や心筋梗塞、脳卒中などの生命を脅かす疾患につながる事が指摘されている。日本肥満学会では、上述の基準で肥満と判定された者のうち、肥満に起因ないし関連する健康障害を有するか、その合併が予測される場合で減量を要する場合に肥満症と診断することを定めており、肥満症には医学的な介入が必要となる。

肥満症診療ガイドライン 2016 では、体重を 3% 減らすことを肥満症治療における目標に掲げている。体重が 3% 減少すると、高血糖や高血圧のみならず、脂質異常や肝機能障害の改善が認められることがその根拠とされている<sup>2)</sup>。

体重を減らすための方策として、ガイドラインでは食事療法、運動療法および行動療法を基本に挙げている。食事療法で摂取エネルギーを制限し、運動療法によりエネルギー消費量を増加させて、エネルギーバランスを是正する。また、体重日記で自己管理を習慣付け、食行動や食生活の問題点を把握して見直させる行動療法を併せて実施することで、リバウンドの防止を図る。これらは、BMI 25 以上 35 未満の患者に推奨される治療法であるが、食事・運動・行動療法を行っても十分な減量が得ら

れない場合や、合併症の改善が認められない場合、さらには高度肥満症 (BMI 35 以上) に対しては、外科療法や薬物療法も考慮する。

外科療法として、手術により胃を縮小して摂取量を物理的に制限する方法が行われる。日本では、胃の噴門部と幽門部を残すことで胃の機能は維持しつつも、容積の 80% 程度を切除するスリーブ状胃切除術が高度肥満症に対する主たる術式とされており、2014 年 4 月から保険診療として承認されている。一方、高度肥満症では合併症を多数有しているケースが多いため、外科療法の実施には診療科を越えた医師間の協力が不可欠であり、対応可能な施設は限られているのが現状である。

薬物療法としては、摂食抑制薬のマジンドールが用いられる。マジンドールは、肥満症に対して我が国で唯一保険適用となる医薬品である。しかし、マジンドールには精神依存などの副作用が認められることから、その使用は BMI 35 以上の高度肥満症患者に限られ、添付文書上には投与期間は 3 ヶ月を限度とすること、と記載されている。上記のようにマジンドールの使用には制約が多く、実際のところ臨床現場ではほとんど使用されていない。

マジンドールの他、これまでに数多くの摂食抑制薬が開発されてきた (表 1)。これらの多くはセロトニンやドパミン、ノルアドレナリン神経またはその受容体に作用する<sup>3)</sup>。しかしながら、いずれも自殺企図やうつ病といった重篤な副作用を理由に開発や販売が中止されており、新たな治療薬の開発が待たれる。

表1 主な摂食抑制薬

摂食抑制薬	作用機序	日本	米国	EU
マジンドール	モノアミン再取り込み阻害	1992年承認	1973年承認 2001年中止	中止
フェンフルラミン	セロトニン放出促進	-	1973年承認 1997年中止	1997年中止
デクスフェンフルラミン	セロトニン放出促進	-	1996年承認 1997年中止	1997年中止
シブトラミン	モノアミン再取り込み阻害	申請取り下げ	1997年承認 2010年中止	2001年承認 2010年中止
リモナバン	カンナビノイド受容体拮抗	2008年開発中止	未承認 2007年申請取り下げ	2006年承認 2008年中止
ロルカセリン	セロトニン受容体刺激	-	2012年承認 2020年中止	2013年中止
フェンテルミン・トピラマート	モノアミン再取り込み阻害	-	2012年承認	2013年中止

### 1. 視床下部における摂食調節機構

摂食行動は中枢神経系および末梢組織によって巧みに制御されている。特に、中枢においては視床下部が摂食調節に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。視床下部は、視床下部弓状核、視床下部室傍核、視床下部外側野、視床下部腹内側核、視床下部背内側核という5つの小核から構成される。1950年代の古典的な検討から、視床下部外側野および視床下部腹内側核はそれぞれ摂食中枢および満腹中枢と称され<sup>4-7)</sup>、摂食調節において重要な役割を果たすことが示されてきた。一方、視床下部弓状核は、周囲の血液脳関門が発達していないために、グルコースやインスリンといった末梢由来の栄養素や液性因子が到達しやすい。そのため、視床下部弓状核は、近年摂食調節の一次中枢として注目を集めている。これまでに、視床下部弓状核から摂食調節作用を有する様々な神経ペプチドが発見されている (図1)<sup>8)</sup>。

視床下部弓状核の神経ペプチドのなかでも、neuropeptide Y (NPY) は最も強力な摂食促進作用を有すると言われている。これまでに、NPYを投与することにより摂食促進作用が認められ、この作用がNPYY<sub>1</sub>受容体を介して発現することが報告されている<sup>9)</sup>。さらには、NPYはGABAと同一神経に共存し<sup>10)</sup>、NPYとGABAは互いの摂食促進作用を増強することも報告されている<sup>11)</sup>。

Agouti-related peptide (AgRP) もまた、視床下部弓状核に存在が認められる神経ペプチドであり、NPYと同様に、摂食行動を正に調節することが示されている。AgRPはNPYと共存することが明らかとなっており<sup>12)</sup>、NPY/AgRP含有神経は、血糖値の低下を感知することで活性化して摂食行動を促進する<sup>8)</sup>。一方で、血中インスリン濃度の増加により、NPY/AgRP含有神経は抑制される。このように末梢のエネルギー状態に合わせてこれら神経の活性が変化することで、摂食行動は調節されている。

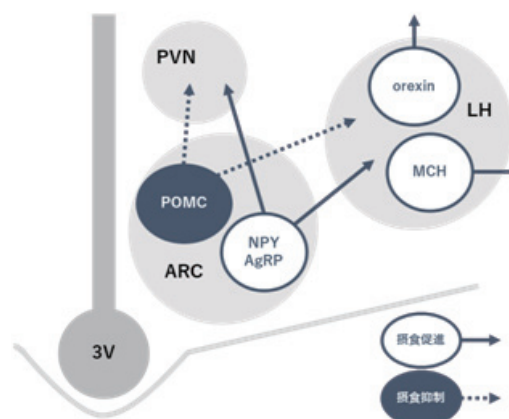


図1 視床下部の摂食調節機構

3V: 第三脳室、AgRP: agouti-related peptide、ARC: 視床下部弓状核、LH: 視床下部外側野、MCH: melanin-concentrating hormone、NPY: neuropeptide Y、POMC: proopiomelanocortin、PVN: 視床下部室傍核

一方、摂食抑制作用を有する神経ペプチドとして、 $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) が挙げられる。 $\alpha$ -MSHは proopiomelanocortin (POMC) のプロセッシングにより産生され、摂食行動を抑制することが報告されている。NPYやAgRPとは反対に、全身のエネルギーレベルの低下を感知するとPOMC神経は抑制され、全身のエネルギーレベルの増加により活性化する<sup>13)</sup>。 $\alpha$ -MSHは melanocortin 4 receptor (MC4R) を刺激する一方で、AgRPはMC4Rを阻害することが知られており、互いに拮抗的に摂食行動を制御している。

NPY、AgRPおよびPOMCを含有する神経はいずれも視床下部弓状核から視床下部室傍核や視床下部外側野を含む視床下部内外へ広く投射している (図1)<sup>8)</sup>。

これらの神経ペプチドに加え、視床下部外側野においても摂食行動を促進する orexin や melanin-concentrating hormone (MCH) が発見されている。

Orexinについては、マウスに脳室内投与することにより摂食量の増加が認められ、この作用がOX<sub>1</sub>受容体を介して発現することが示されている<sup>14)</sup>。最近では、OX<sub>2</sub>受容体の変異が睡眠障害であるナルコレプシーの発症に関わることも指摘され<sup>15)</sup>、orexin 睡眠や覚醒への関与も示唆されている。

MCH含有神経もまた orexin 含有神経同様、活性化することで摂食行動を促進することが明らかになっている。しかしながら、MCHは orexin とは視床下部外側野内の分布が異なることや、orexin や MCH を含有する神経は、視床下部外側野から様々な脳部位へ投射することが知られていることから<sup>6)</sup>、両者は異なる作用機序で摂食行動を調節すると考えられる。

視床下部外側野には、orexin や MCH の他、最近になって、摂食行動を促進する galanin、抑制する neurotensin

や cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) が存在することも報告されており<sup>17)</sup>、視床下部外側野における摂食調節機構の詳細が明らかになりつつある。※このように、視床下部では種々の神経ペプチドが主体のエネルギー状態に反応して複雑に摂食行動を調節しており、視床下部は摂食調節において重要な役割を果たすといえる。

## 2. 摂食行動が視床下部外側野のドーパミン神経に及ぼす影響

上述のように、NPY 含有神経、AgRP 含有神経、POMC 含有神経はいずれも視床下部弓状核から視床下部外側野へと入力しており、orexin 含有神経や MCH 含有神経の細胞体は視床下部外側野に存在している。このことから、視床下部外側野は摂食調節において重要な脳部位といえる。他方で、前述のマジンドールは、神経終末においてドーパミンなどのモノアミンの再取り込みを抑制することで、モノアミン神経伝達を亢進することが知られていることから、ドーパミン神経が摂食行動において重要な役割を果たす可能性がある。さらに、ドーパミン受容体は脳内に広く分布しており、視床下部にも存在することが知られている<sup>18)</sup>。このことから、視床下部へと入力するドーパミン神経が摂食行動を制御する可能性がある。そこで著者は、摂食行動が視床下部外側野へ投射するドーパミン神経の活性にどのような影響を与えるか *in vivo* microdialysis 法を用いて検討した。マウスを絶食させた後、再摂食させると視床下部外側野のドーパミン量は増加した。この結果は、摂食量の増加が視床下部外側野のドーパミン量の増加に比例するという過去の結果と一致することから<sup>19)</sup>、摂食により視床下部外側野へ投射するドーパミン神経は活性化すると考えられる。

摂食により血糖値が上昇することから、血糖値の上昇が視床下部外側野へ入力するドーパミン神経の活性を変化させる可能性がある。そこで、著者は視床下部外側野へ入力するドーパミン神経が血糖値の影響を受けるか明らかにするため、glucose の投与によりドーパミン神経の活性が変化するか検討した。その結果、glucose (2 g/kg, i.p.) の投与によっても、ドーパミン量は著明に増加した。このことから、摂食による血糖値の上昇が視床下部外側野に投射するドーパミン神経を活性化させることが示唆された。これまでに、視床下部には glucose 濃度の変化に反応して活性が変化する神経が存在することが示されている。これらは血中 glucose 濃度の上昇により活性化される glucose 受容神経と、抑制される glucose 感受性神経に分類されている<sup>20)</sup>。本研究結果と考えると、視床下部外側野へ投射するドーパミン神経は glucose 濃度の上昇により活性化される glucose 受容神経であると推察される。

視床下部外側野にドーパミン受容体が存在することは報

告されているものの、視床下部外側野へ投射するドーパミン神経の起始核については報告がない。そこで、著者は免疫組織化学的手法を用いて視床下部外側野へ入力するドーパミン神経がどこから投射するか検討した。逆行性トレーサーとして用いられる Fluoro-Gold (FG) をラットの視床下部外側野に投与したところ、FG 陽性細胞は腹側被蓋野および黒質緻密部で認められた。そこで、この細胞がドーパミン神経であるか、ドーパミン合成の律速酵素であり、ドーパミン神経のマーカーである tyrosine hydroxylase (TH) の抗体を用いて検討した。その結果、FG 陽性細胞の多くが TH 陽性であることが明らかとなった。以上より、ドーパミン神経が腹側被蓋野および黒質緻密部から視床下部外側野へ投射することが示された。

これまでの結果を考え合わせると、摂食に伴う血糖値の上昇により、腹側被蓋野および黒質緻密部から視床下部外側野へ投射するドーパミン神経が活性化することが示唆される<sup>21)</sup>。

## 3. 視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体による摂食調節

摂食行動に伴って視床下部外側野に投射するドーパミン神経が活性化することが示されたことから、この活性化が視床下部外側野のドーパミン受容体を介して摂食行動を調節する可能性が考えられる。過去の報告により、視床下部外側野において D<sub>2</sub> 受容体の分布が認められることから<sup>18)</sup>、著者は視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体が摂食調節にどのような役割を果たすか検討した。その結果、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬の quinpirole をマウスの視床下部外側野に投与することで摂食量は減少した。一方、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の l-sulpiride の投与では摂食量は変化しなかった。また、quinpirole による摂食抑制作用は l-sulpiride の併用により抑制された。この結果から、視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 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示唆された。

## 4. 視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を発現する神経による摂食調節

上記の検討から、視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体が摂食調節において重要な役割を果たすことが示された。そこで、視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を発現する神経が摂食行動を調節するか、Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) 法を用いて詳細に検討した。なお、DREADD 法とは、興奮性 (hM3Dq) または抑制性 (hM4Di) の人工受容体を特定の神経細胞上に発現させ、人工のリガンド (CNO) を投与することで、その人工受容体が発現している神経の活性を特異的に操作することができる手法である (図 2)。著者は、視床下部外側野のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体が発現する神経上に hM3Dq または hM4Di を発現させ、



CNOにより神経活性を促進または抑制した際に通常摂食しない明期および摂餌する暗期の摂食量が変化するかそれぞれ測定した。その結果、hM3Dqを発現させた際には、CNOの投与によりドパミンD<sub>2</sub>受容体発現神経を興奮させることで、明期の摂食量が著明に増加した(表2)。一方、hM4Diを発現させ、CNOの投与によりドパミンD<sub>2</sub>受容体発現神経を抑制することで、暗期の摂食量が著明に減少した。以上より、視床下部外側野のドパミンD<sub>2</sub>受容体を発現する神経の活性を選択的に増加させることで摂食行動は促進し、低下させることで摂食行動は抑制されることが示された。

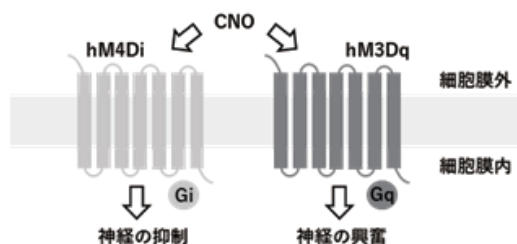


図2 DREADD法の原理

表2 視床下部外側野(LH)のドパミンD<sub>2</sub>受容体を発現する神経の活性化または抑制が摂食量に与える影響

LHのドパミンD <sub>2</sub> 受容体発現神経の活性化変化	摂食量の変化
活性化	増加
抑制	減少

これらを考え合わせると、視床下部外側野のドパミンD<sub>2</sub>受容体を発現する神経は、摂食行動を正に司る神経であると考えられる。

おわりに

視床下部外側野は、主要なペプチド含有神経の入力を受けていることに加え、ペプチド含有神経の細胞体が存在する脳部位であることから、摂食調節に重要な役割を果たすと考えられる。最近になって、前述の著者の研究成果から、黒質緻密部および腹側被蓋野から視床下部外側野へと投射するドパミン神経が視床下部外側野のドパミンD<sub>2</sub>受容体を介して摂食行動を抑制的に調節することが明らかとなった(図3)。加えて、ドパミンD<sub>2</sub>受容

体を発現する神経の活性を増加させると摂食行動が促進し、抑制すると摂食行動が抑制されることが示唆された。これらの結果から、この視床下部外側野のドパミン神経機能が摂食調節において重要な役割を担うことが示された。

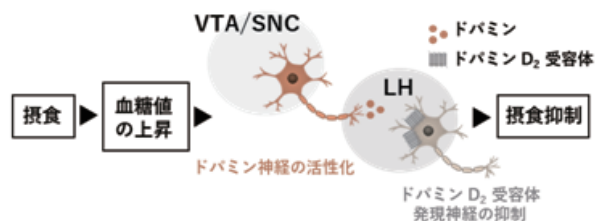


図3 視床下部のドパミン神経による摂食調節  
LH: 視床下部外側野、SNC: 黒質緻密部、VTA: 腹側被蓋野

現在、肥満症治療のための薬物療法はマジンドールに限られており、より効果的で安全な治療法の開発が待たれる。著者は、視床下部外側野のドパミンD<sub>2</sub>受容体による摂食調節機構の詳細を解明することで、中枢の摂食調節機構の一端を明らかにすることができ、ひいては過食や肥満に対する新規治療法の開発に貢献できるものと考えられる。

謝辞

本研究に対し、2020年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りました。理事長大谷卓男先生、表彰選考委員会委員長の学長中西友子先生、選考委員の先生方ならびにご推薦いただきました先生方に深く感謝申し上げます。また、本研究の遂行のために多大なるご指導を賜りました星薬科大学薬物治療学研究室教授池田弘子先生に心より御礼申し上げます。さらに、本研究に際してご支援をいただきました星薬科大学薬理学研究室教授成田年先生および新潟大学脳研究所教授崎村建司先生に深謝いたします。最後に、本研究を進めるにあたり、ご協力いただきました薬物治療学研究室的の教室員の皆様に厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 日本肥満学会. 肥満症治療ガイドライン2016. ライフサイエンス出版
- 2) Muramoto A, Matsushita M, Kato A, Yamamoto N, Koike G, Nakamura M, Numata T, Tamakoshi A, Tsushita K. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 8, e466-475 (2014)
- 3) 羽田裕亮, 山内敏正, 門脇孝. 肥満症の薬物療法. *日内会誌* 104, 735-741 (2015)
- 4) Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med* 24, 123-140 (1951)
- 5) Herberg LJ, Blundell JE. Lateral hypothalamus: hoarding behavior elicited by electrical stimulation. *Science* 155, 349-350 (1967)
- 6) Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science* 135, 375-377 (1962)
- 7) Ruffin M, Nicolaidis S. Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Res* 846, 23-29 (1999)

- 8) Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis pathways to obesity. *Dis Model Mech* 10, 679-689 (2017)
  - 9) Kanatani A, Mashiko S, Murai N, Sugimoto N, Ito J, Fukuroda T, Fukami T, Morin N, MacNeil DJ, Ploeg LHTV, Saga Y, Nishimura S, Ihara M. Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 141, 1011-1016 (2000)
  - 10) Horvath TL, Bechmann I, Naftolin F, Klra SP, Leranth C. Heterogeneity in the neuropeptide Y-containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABAergic subpopulations. *Brain Res* 756, 283-286 (1997)
  - 11) Pu S, Jain MR, Horvath TL, Diano S, Kalra PS, Kalra SP. Interactions between neuropeptide Y and gamma-aminobutyric acid in stimulation of feeding: a morphological and pharmacological analysis. *Endocrinology* 140, 933-940 (1999)
  - 12) Zhang L, Hernandez-Sanchez D, Herzog H. Regulation of feeding-related behaviors by arcuate neuropeptide Y neurons. *Endocrinology* 160, 1411-1420 (2019)
  - 13) Ma X, Zubcevic L, Ashcroft FM. Glucose regulates the effects of leptin on hypothalamic POMC neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 9811-9816 (2008)
  - 14) Rodgersa RJ, Ishiia Y, Halfordb JCG, Blundella JE. Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides* 36, 303-325 (2002)
  - 15) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, Jong POJ, Nishino S, Mignot E. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98, 365-376 (1999)
  - 16) Elias CF. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 402, 442-459 (1998)
  - 17) Tyree SM, Lecea L. Lateral hypothalamic control of the ventral tegmental area: reward evaluation and the driving of motivated behavior. *Front Syst Neurosci* 11, 50 (2017)
  - 18) Fetissov SO, Meguid MM, Sato T, Zhang L. Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283, R905-R910 (2002)
  - 19) Meguid MM, Yang ZJ, Koseki M. Eating induced rise in LHA-dopamine correlates with meal size in normal and bulbectomized rats. *Brain Res Bull* 36, 487-490 (1995)
  - 20) Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology* 22, 241-251 (2007)
- 21) Yonemochi N, Ardianto C, Yang L, Yamamoto S, Ueda D, Kamei J, Waddington JL, Ikeda H. Dopaminergic mechanisms in the lateral hypothalamus regulate feeding behavior in association with neuropeptides. *Biochem Biophys Res Commun* 519, 547-552 (2019)

Neural mechanisms of feeding behavior in the hypothalamus and involvement of dopaminergic mechanisms

Naomi YONEMOCHI

*Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University*

It has been shown that the hypothalamus plays an essential role in regulation of feeding behavior. The lateral hypothalamus (LH) is considered to be particularly important, since various feeding-related neuropeptides are localized in the LH and it receives inputs from peptide-containing neurons originating in other hypothalamic areas. Thus, we focused on the LH and recently reported that dopaminergic neurons project from the ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra pars compacta (SNc) to the LH and that the activity of these neurons changed in proportion to energy state. The present study indicated that stimulation of dopamine inhibitory D<sub>2</sub> receptors in the LH inhibited feeding behavior. Moreover, inhibition of neurons expressing dopamine D<sub>2</sub> receptors in the LH also inhibited feeding behavior. These results suggest that dopaminergic function in the LH plays an important role in regulation of feeding behavior.