

香川県立保健医療大学リポジトリ

食欲調節の中樞神経機構

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新見, 道夫 メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/275

食欲調節の中樞神経機構

新見 道夫*

香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

Central mechanism of appetite regulation

Michio Niimi *

Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

要旨

視床下部は末梢のホルモン、神経伝達物質および栄養のシグナルを統合して、恒常的摂食および生理的な基礎エネルギー消費を調節するように働く。脂肪組織由来のホルモンであるレプチンは、血中を循環し、体脂肪量とつり合っている。レプチンは、プロオピオメラノコルチン (POMC) / コカイン-アンフェタミン調節転写産物 (CART), 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) による摂食抑制作用を促進し、ニューロペプチド Y (NPY) / アグーチ関連ペプチド (AgRP), ガラニン様ペプチド (GALP), オレキシン, メラニン凝集ホルモン (MCH) による摂食亢進作用を抑制する。膵臓β細胞から分泌されるインスリンは、血中レベルに応じて脳内に入り、異化経路を賦活してエネルギー摂取を減じる。いくつかの消化管ペプチドは、食事の摂取パターンのみならず体重にも独立して影響を与える。胃から分泌されるグレリンは、視床下部弓状核の NPY/AgRP 発現ニューロンを亢進して摂食を促進する。消化管に由来するペプチド YY (PYY)^{3,36} およびコレシストキニン (CCK) は、迷走神経から延髄孤束核に至る求心路を介して、視床下部の NPY/AgRP ニューロンを抑制し、POMC/CART ニューロンを亢進させて、摂食を抑制する。この総説では、摂食の複雑な神経内分泌調節について最新の知見を述べる。

Key Words: 視床下部 (hypothalamus), 摂食 (feeding), 神経ペプチド (neuropeptide), 肥満 (obesity), レプチン (leptin)

*連絡先: 〒761-0123 香川県高松市牟礼町原 281-1 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科 新見 道夫

Correspondence to: Michio Niimi, Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

はじめに

肥満は糖尿病、脂質異常症、高血圧症など生活習慣病の最大のリスクと考えられており、肥満をコントロールすることは生活習慣病対策のうえで重要である。脂肪細胞が過剰に蓄積した状態である肥満は、エネルギー摂取と消費のアンバランスによって発症する。近年の分子遺伝学の進歩により、脂肪組織由来ホルモンであるレプチンが発見され、それ以降、肥満が発症するメカニズムが分子レベルで急速に明らかになってきた。

食欲は、外界からの食物情報と消化管などの末梢臓器からの神経性情報や、血液中のグルコース、インスリン、レプチンなどの化学的シグナルが脳内で統合されて生じるが、その制御の中心は視床下部である。この視床下部領域には多くの食欲に関係する神経ペプチドが存在し、互いにニューロンネットワークを形成している。

本稿では、食欲調節に関与している視床下部神経ペプチドを中心に、食欲調節のメカニズムについて概説する。

1. 視床下部における摂食調節

食欲を調節している中枢は視床下部である¹⁾。視床下部腹内側核を破壊すると動物は過食し、肥満となる。一方、視床下部外側野を破壊すると摂食障害を来す。そのため腹内側核は満腹中枢、外側野は摂食中枢と古くから呼ばれてきた。この両中枢は相互に抑制し合い、相反する機能を発揮して摂食を制御している。さらに、その後の研究より、視床下部室傍核の破壊により視床下部腹内側核と同様に、過食と肥満を生じ、弓状核も摂食調節に重要であることが明らかになってきた¹⁾。また、大脳皮質連合野や大脳辺縁系からの情報は視床下部に入力され、内臓に由来する情報は求心性迷走神経を介して延髄孤束核に入り、視床下部に運ばれる¹⁾。

2. 視床下部と摂食調節に関係するホルモン

視床下部外側野、視床下部腹内側核、室傍核、弓状核には多くの摂食に関与する神経伝達物質や神経ペプチドが存在しており、互いに連絡し、ネットワークを形成して食欲を調節していると考えられる(Fig. 1, 2)²⁾。また、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンといった古典的神経伝達物質を含有する神経が脳幹に存在し、視床下部に投射して摂食行動に関与している¹⁾。

視床下部弓状核内側部には摂食亢進物質であるニューロペプチド Y (NPY) とアグーチ関連ペプチド agouti-related peptide (AgRP) を含有する NPY/AgRP ニューロンがあり、外側部には摂食抑制物質であるプロオピオメラノコルチン pro-opiomelanocortin (POMC) ニューロンとコカイン-アンフェタミン調節転写産物 cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) を含有する POMC/CART ニューロンが存在する¹⁾。その他にも弓状核には

摂食を促進するガラニン様ペプチド galanin-like peptide (GALP)³⁾ および成長ホルモン放出ホルモン growth hormone releasing hormone (GHRH)²⁾、また、摂食を抑制するニューロメジン U neuromedin U (NMU)⁴⁾ が存在する。

視床下部室傍核では、摂食を抑制する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン corticotropin releasing hormone (CRH) と甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン thyrotropin releasing hormone (TRH) を産生している²⁾。

視床下部外側野には摂食促進物質であるオレキシン (orexin) とメラニン凝集ホルモン melanin-concentrating hormone (MCH) を含有するニューロンがそれぞれ独立して存在する⁵⁾。

以下に、食欲調節に関与している代表的な神経ペプチドについて概説する。

(1) ニューロペプチド Y (NPY)

NPY は 36 アミノ酸残基からなるペプチドで、中枢神経系に広範な分布を示す。NPY 受容体は G タンパク質共役型で細胞膜を 7 回貫通する型で、現在までに Y 1 ~ Y6 までのサブタイプが知られており、摂食では Y 1 と Y5 受容体に関与している^{6) 7)}。視床下部の NPY mRNA はほとんどが弓状核で発現している¹⁾。NPY の脳室内投与は摂食行動に強力であり、ラットでは投与後、1 時間にわたり夢中で餌をとる⁸⁾。NPY の産生は絶食により増加し、レプチンを投与すると正常レベルに低下する。この NPY の摂食増加作用の一部は摂食亢進作用をもつオレキシン神経を介することが報告されている⁹⁾。また、視床下部外側野に存在するメラニン凝集ホルモン産生ニューロンへの投射も明らかになっている¹⁰⁾。抗肥満薬として Y1 受容体アンタゴニストが開発されており、前臨床段階にある²⁾。

(2) アグーチ関連ペプチド (AgRP)

ヒトやマウスからクローニングされた AgRP は agouti タンパク質に相同性を示す¹¹⁾。αメラニン細胞刺激ホルモン (α-MSH) の受容体の一つである 4 型メラノコルチン受容体 (MC4R) に結合し、α-MSH の摂食抑制作用を拮抗的に阻害することにより摂食を亢進させる。AgRP mRNA は視床下部で発現しており、そのレベルはレプチン欠損マウスである *ob/ob* マウスで 8 倍に増加している¹²⁾。また、ヒトの AgRP を過剰発現するトランスジェニックマウスは、色素異常を欠いた肥満をひきおこす¹¹⁾。弓状核内側部における AgRP 発現ニューロンの大部分はレプチン受容体を発現しているが、POMC とは共存せず、NPY と共存している¹²⁾。

(3) プロオピオメラノコルチン (POMC)

視床下部弓状核の外側部には α-MSH の前駆体である POMC を含むニューロンが存在し、α-MSH は MC4R

に作用し、摂食を抑制する¹³⁾。ob/ob マウスで POMC mRNA の発現量は減少しており、レプチンを投与すると発現量が増加したことより、POMC はレプチンの下流で作動している¹⁴⁾。ヒトでも、POMC 遺伝子異常で肥満を呈した症例¹⁵⁾、MC4R 遺伝子の異常に基づく肥満の2家系が報告されている¹⁶⁾。

(4) コカイン・アンフェタミン調節転写産物 (CART)

主として視床下部弓状核に局在する CART は POMC と共存し、摂食を抑制する。また、レプチンと NPY に密接に関係している¹⁷⁾。ob/ob マウスにおいて CART mRNA は弓状核で著明に減少しており、レプチンを末梢投与すると CART mRNA は増加する¹⁷⁾。また、ラットに CART を脳室内投与すると摂食を抑制し、NPY の摂食促進作用を完全に抑制する。このようなことから、CART 神経系はレプチンの下流に位置し、食欲調節に重要な役割を担っている。

(5) ガラニン様ペプチド (GALP)

GALP はガラニン受容体の内因性リガンドとして発見された¹⁸⁾。このペプチドは 60 アミノ酸残基よりなり、ラットの脳において視床下部弓状核に局限して存在する³⁾。その GALP ニューロンの 85% 以上がレプチン受容体を有しており、GALP ニューロンがレプチンの支配を受けていることが推測される³⁾。また、GALP ニューロンは摂食亢進作用をもつ NPY ニューロン、オレキシンニューロン、メラニン凝集ホルモン産生ニューロンと相互のシナプスを形成し、摂食行動を誘発させることが報告されている¹⁹⁾。

(6) オレキシン

オレキシンは別名ヒポクレチン (hypocretin) と呼ばれ、オーファン受容体の内因性リガンドとして同定された神経ペプチドであり、オレキシン A および B からなるペプチドファミリーである²⁰⁾。オレキシンは視床下部の外側野の神経で産生され、絶食によりその産生が促進され、ラットの脳室内に投与すると摂食量が増加することより、摂食調節因子である。オレキシン B のその作用は A に比しやや弱く、持続時間も短い²⁰⁾。外側野のオレキシン含有ニューロンは弓状核のニューロペプチド Y (NPY) ニューロンに投射し、NPY ニューロンから入力を受ける²¹⁾。オレキシンの摂食増加作用は NPY 受容体 (NPY-Y1) 特異的拮抗剤により部分的に抑制され、NPY 神経系を介していることが報告されている²²⁾。また、NPY の摂食増加作用の一部はオレキシン神経系を介することが証明されている⁹⁾。このように NPY 神経系とオレキシン神経系は相互にシナプスを形成し、摂食行動に関与している。オレキシンニューロンは摂食を抑制する POMC ニューロンともシナプスを形成している²¹⁾。また、外側野に認められるオレキシン含有ニュー

ロンの多くはレプチン受容体を有している²³⁾。

(7) メラニン凝集ホルモン (MCH)

MCH はサケ脳下垂体から同定された神経ペプチドで、その後、ラット脳から単離された²⁴⁾。主として視床下部外側野に局在し、オレキシンニューロンとは共存せず隣接している⁵⁾。最近、MCH ニューロンとオレキシンニューロン間の投射とその相互作用が明らかになっている²⁵⁾。MCH ノックアウトマウスはやせの表現型を示すため、摂食中枢の下流に位置する神経ペプチドである²⁶⁾。また、ラットにおいても MCH ノックアウト動物が作製され、マウスと同様の表現型を示す²⁷⁾。MCH 受容体は2種のサブタイプからなる受容体 (R1, R2) に作用する²⁸⁾。現在、MCH-R1 の選択的アンタゴニストは抗肥満薬として研究が進められている²⁾。

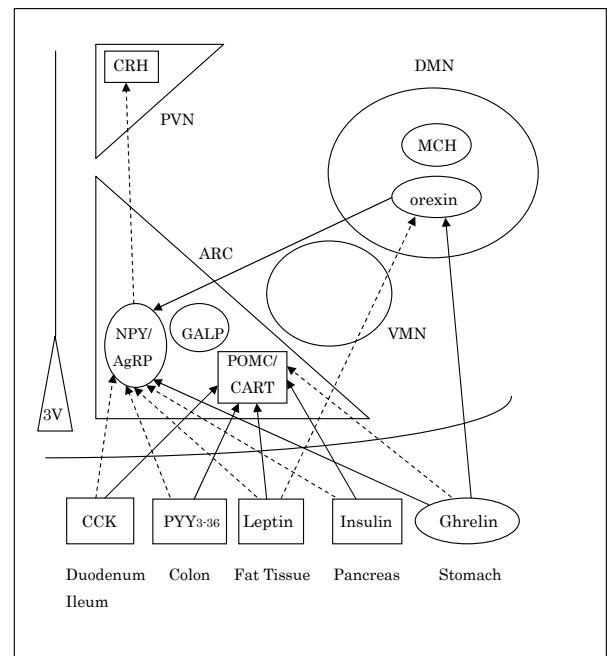


Fig.1 Hypothalamic neurocircuits and signal transduction mechanisms involved in energy homeostasis (modified from ref 2).

Solid lines indicate stimulation; dotted lines indicate inhibition. PVN, paraventricular nucleus; ARC, arcuate nucleus; VMN, ventromedial nucleus; DMN, dorsomedial nucleus; 3V, third ventricle.

CRH, corticotropin-releasing hormone; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related peptide; GALP, galanin-like peptide; POMC, proopiomelanocortin; CART, cocaine-amphetamine-regulated transcript; MCH, melanin-concentrating hormone; PYY, peptide YY; CCK, cholecystokinin.

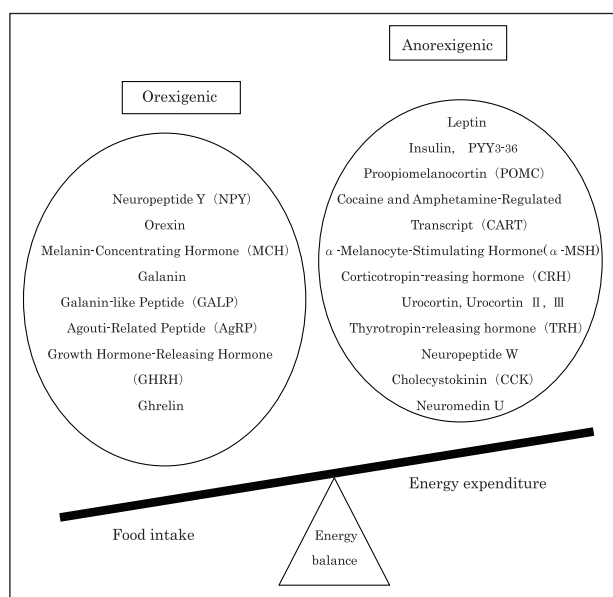


Fig.2 Peptides implicated in the control of energy homeostasis.

(8) 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) とウロコルチン

視床下部室傍核に局在する CRH ニューロンは、正中隆起外層に投射している³⁰⁾。ストレスにより CRH は下垂体門脈血中に放出され、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌を引き起こし、血中に放出された ACTH は副腎皮質からコルチゾールを分泌させる。CRH 受容体には Type 1 (CRH1R) と Type II (CRH2R) の 2 種があるが、ストレス反応は CRH1R を介する³¹⁾。CRH をラット脳室内に投与すると摂食行動は抑制される³²⁾。室傍核における CRH ニューロンはレプチン受容体を有しており、レプチンのラット脳室内投与による摂食抑制作用の一部は CRH を介していることが報告されている³³⁾。ウロコルチンは 40 アミノ酸よりなり、CRH と約 40% の相同性を有する³⁴⁾。CRH2R に強い結合性を持ち、摂食抑制作用は CRH より強い。ウロコルチン II と III は視床下部に発現しており、強い摂食抑制作用を有する^{35) 36)}。

(9) ニューロメジン U (NMU)

NMU は、ブタ脊髄から単離された 23 アミノ酸からなるペプチドである³⁷⁾。NMU は内在性の摂食抑制物質で、運動量、体温上昇、酸素消費量とエネルギー消費量を増加させる³⁸⁾。NMU は、視床下部弓状核に発現しており、室傍核に存在する受容体を介してその作用を発揮する³⁹⁾。NMU の脳室内投与により、室傍核の CRH ニューロンやオキシトシン、バソプレッシンニューロンに神経の活動性を示す Fos の発現が認められることから、NMU の中枢作用は CRH を介している可能性が高い⁴⁰⁾⁴¹⁾。また、*ob/ob* マウスでの視床下部で NMU の発現が減少していることから、NMU の作用の一部がレプチンを介してい

る可能性も考えられている³⁹⁾。

(10) ニューロペプチド W (NPW)

ニューロペプチド W はオーファン G タンパク共役型受容体 (GPCR) の内因性リガンドとして発見された⁴²⁾。NPW の生理作用に関しては、NPW がラットの脳において摂食に重要な視床下部室傍核に分布していることから、摂食行動に関与していることが予想された。その後の研究では、NPW は摂食を抑制すること⁴³⁾、拘束ストレスや寒冷ストレスにより NPW ニューロンが賦活化されること⁴⁴⁾が報告されている。さらに最近の研究では、NPW 産生ニューロンは室傍核、弓状核、腹内側核に存在し、NPW 神経は、POMC ニューロンや NPY/AGRP ニューロンに直接投射していることが証明されている。また、NPW は POMC を活性化させ、AGRP を抑制することで摂食を抑制することが明らかにされている⁴⁵⁾。

3. 末梢からの摂食調節

視床下部は末梢に存在するレプチンとインスリンおよび消化管ホルモンであるグレリン、ペプチド YY (PYY) およびコレシストキニン cholecystokinin (CCK) などによっても調節されている。

(1) レプチン

レプチンは 146 アミノ酸残基からなるペプチドで、その発現は脂肪細胞に特異的である⁴⁶⁾。脂肪細胞より血中に分泌されたレプチンは、視床下部のレプチン受容体に作用することにより強力な摂食抑制とエネルギー消費を促し、体重を減少させる。レプチン発現の契機となった *ob/ob* マウスはレプチンが欠損しているため著明な肥満をきたす。ヒトにおけるレプチン遺伝子およびその受容体異常においても著しい肥満を呈することから、レプチンの病因的意義が証明されている^{47) 48)}。しかし、ヒトや動物の肥満では、血中レプチン濃度は高値であるが肥満は是正されない⁴⁹⁾。これをレプチン抵抗性と呼び、その原因は血液脳関門におけるレプチンの不十分なトランスポートのため、あるいはレプチン受容体シグナルを抑制する因子の蓄積などが考えられているが、完全には解明されていない⁴⁹⁾。レプチンは、血流を介して脳に運ばれ、視床下部弓状核における NPY/AgRP ニューロン活動を抑制し、POMC/CART ニューロン活動を促進し、摂食を抑制する¹⁾。また、レプチンは視床下部に作用すると、交感神経活動を亢進し、骨格筋におけるグルコースや脂肪酸の燃焼を促進しエネルギー消費を亢進させる¹⁾。

(2) インスリン

インスリンは摂食時の迷走神経の興奮や血糖の上昇に反応して膵臓β細胞から分泌され、血中レベルに応じて血液脳関門、脳室周囲器官や脈絡叢を介して脳内に移行する¹⁾。インスリン受容体は脳内に広く分布し、視床下

部にも多い。インスリンの中樞投与は、動物モデルにおいて摂食を減じ、体重を減少させる²⁾。インスリンとレプチンは弓状核の POMC ニューロンを賦活させることが知られており^{1) 2)}、中枢におけるレプチンとインスリンの相互作用が注目されている。最近の論文によると、弓状核の POMC ニューロンにおいて、インスリンに反応するニューロンとレプチンに反応するニューロンは別の集団であることが報告され⁵⁰⁾、POMC ニューロンにおいてインスリンとレプチンは異なった役割を果たしている可能性が考えられる。また、インスリンの投与は、NPY の発現を抑制し、インスリン欠乏は視床下部 NPY の発現を増加させる²⁾。このように脂肪過多のシグナルであるインスリンとレプチンは摂食調節において、いつも協調して働いているわけではない。また、肥満者では、血中インスリンが高値を示す。しかし、高インスリン血症にも関わらず低血糖を生じないし、食欲も抑制されないことから、肥満者では、インスリン感受性の低下、すなわちインスリン抵抗性があると考えられる¹⁾。

(3) グレリン

グレリンは、28 アミノ酸からなるペプチドで、3 番目のセリン残基の側鎖がオクタン酸でエステル化されている⁵¹⁾。主に胃で産生され、血中に分泌され、摂食促進作用や成長ホルモン分泌促進作用などを有する。視床下部弓状核にもグレリン細胞は存在し、内因性の調節因子として機能している⁵²⁾。グレリンの作用は、視床下部で産生されたグレリンが神経へ直接作用する場合と、胃で産生、分泌されたグレリンが、胃に分布する迷走神経求心路を介して中枢へ伝達される場合がある⁵³⁾。視床下部への作用はレプチンとは逆で、グレリンから NPY/AgRP ニューロンは促進的に、POMC/CART ニューロンは抑制的に制御されている²⁾。グレリンの血中濃度は空腹時に増加し、摂食やブドウ糖負荷後に低下する⁵⁴⁾⁵⁵⁾。肥満者では空腹時のグレリン濃度は低値であり⁵⁶⁾、るいそうを呈する神経性食欲不振症患者ではグレリン濃度は著明に高値である⁵⁴⁾⁵⁵⁾。このグレリンの生理作用を臨床応用した治療薬が開発中であり、神経性食欲不振症や慢性心不全にグレリン・アゴニストが前臨床段階にある⁵⁷⁾。また、グレリン・アンタゴニストが抗肥満薬として検討されている²⁾。

(4) ペプチド YY (PYY)

PYY は NPY ファミリーのひとつで、ヒトでは主に下部腸管と直腸の粘膜層内細胞 (L 細胞) に存在し、摂食を抑制する⁵⁸⁾。PYY₁₋₃₆ と PYY₃₋₃₆ が存在し、PYY₃₋₃₆ が主な分子型である。PYY₃₋₃₆ をラット腹腔内に投与すると摂食は抑制され、視床下部弓状核においてニューロン活性化の指標である Fos の発現が亢進する⁵⁹⁾。この摂食抑制作用は NPY ニューロンに発現している Y2 受容体を介しており、PYY₃₋₃₆ 末梢投与により視床下部 NPY

ニューロンが抑制され、摂食を抑制する POMC ニューロンの活動亢進により摂食が抑制されると考えられている。また、PYY₃₋₃₆ の末梢投与による摂食抑制作用は、迷走神経を遮断したラットでは認められなかったため、迷走神経を介していることが明らかにされている⁵⁹⁾。

肥満者では PYY の血中濃度が低く、食後の分泌増加が少ないことから、肥満の病因に関与している可能性がある⁵⁸⁾。しかし、Gants ら⁶⁰⁾ は、肥満者を対象とした PYY₃₋₃₆ の経鼻薬の投与で、対照群に比して有意な体重減少を認めなかったと報告しており、今後の検討が必要である。

(5) コレシストキニン (CCK)

CCK は脳にも存在するが、主として十二指腸や小腸上部 (空腸) から分泌されるペプチドで、食後の満腹シグナルとして作用する²⁾。腸管から分泌された CCK は、迷走神経から延髄孤束核を介して、視床下部弓状核の NPY/AgRP ニューロンを抑制し、POMC/CART ニューロンの活動を促進し、摂食を抑制する¹⁾。著明な肥満と糖尿病を呈する OLETF ラットの病因が CCK-A 受容体の遺伝子変異であることが明らかにされている⁴⁹⁾。CCK とグレリンは相反する生理作用をもっており、ラットにおいて CCK を静脈内投与した 30 分後にグレリンを投与してもグレリンの摂食亢進作用は起こらず、逆にグレリンを前投与すると CCK の摂食抑制効果は起こらなかったと報告されている⁶¹⁾。ヒトにおいて CCK-A 受容体アゴニストは肥満治療薬になる可能性があり、現在、検討が進められている。

おわりに

食欲は、視床下部を中心とした中枢神経系において、また、脂肪組織由来のレプチンや、胃や腸管などの末梢臓器で産生されたペプチド類との相互作用によっても調節されていることについて述べたが、その詳細なメカニズムの解明はいまだ十分ではない。また、このような摂食調節ペプチド間の相互作用に関する分子メカニズムの研究は、将来の肥満治療の標的分子の同定につながる可能性もあり、今後の進展が期待される。

文献

- 1) Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671, 2000.
- 2) Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(2): 158-168, 2008.
- 3) Takatsu Y, Matsumoto H, Ohtaki T, Kumano S, Kitada C et al. Distribution of galanin-like peptide in

- the rat brain. *Endocrinology* 142:1626-1634, 2001.
- 4) Ballesta J, Carlei F, Bishop AE, Steel JH, Gibson SJ et al. Occurrence and developmental pattern of neuromedin U-immunoreactive nerves in the gastrointestinal tract and brain of the rat. *Neuroscience* 25(3): 797-816, 1988.
 - 5) Broberger C, De Lecea L, Sutcliffe JG, Hokfelt T. Hypocretin/orexin-and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J Comp Neurol* 402(4): 460-474, 1998.
 - 6) Yokosuka M, Kalra PS, Kalra SP. Inhibition of neuropeptide Y (NPY)-induced feeding and c-Fos response in magnocellular paraventricular nucleus by a NPY receptor antagonist: a site of NPY action. *Endocrinology* 140(10): 4494-4500, 1999.
 - 7) Marsh DJ, Hollopeter G, Kafer KE, Palmiter RD. Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nat Med* 4(6): 718-721, 1998.
 - 8) Stanley BG, Leibowitz SF. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:3940-3943, 1985.
 - 9) Niimi M, Sato M, Taminato T. Neuropeptide Y in the central control of feeding and interactions with orexin and leptin. *Endocrine* 14: 269-273, 2001.
 - 10) Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 402(4): 442-459, 1998.
 - 11) Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kems JA, Chen Y et al. Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by agouti-related protein. *Science* 278: 135-138, 1997.
 - 12) Wilson BD, Bagnol D, Kaelin CB, Ollmann MM, Gantz I et al. Physiological and anatomical circuitry between Agouti-related protein and leptin signaling. *Endocrinology* 140: 2387-2397, 1999.
 - 13) Fan W, Boston B, Kesterson R, Hruby V, Cone R. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385: 165-168, 1997.
 - 14) Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in *ob/ob* mice. *Endocrinology* 138: 5063-5066, 1997.
 - 15) Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19: 155-157, 1998.
 - 16) Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 20: 113-114, 1998.
 - 17) Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393: 72-76, 1998.
 - 18) Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, Ogi K, Matsui H et al. Isolation and cDNA cloning of a galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 274:37041-37045, 1999.
 - 19) Takenoya F, Hirayama M, Kageyama H, Funahashi H, Kita T et al. Neuronal interactions between galanin-like-peptide and orexin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons. *Reg Pept* 126(1-2): 79-83, 2005.
 - 20) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulates feeding behavior. *Cell* 92: 573-585, 1998.
 - 21) Horvath TL, Diano S, Anthony N. Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: A novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. *J Neurosci* 19: 1072-1087, 1999.
 - 22) Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A et al. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathways. *Brain Res* 859: 404-409, 2000.
 - 23) Meister B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitam Horm* 59: 265-304, 2000.
 - 24) Vaughan JM, Fischer WH, Hoeger C, Rivier J, Vale W. Characterization of melanin-concentrating hormone from rat hypothalamus. *Endocrinology* 125(3):1660-1665,1989.
 - 25) Gao XB. Electrophysiological effects of MCH on neurons in the hypothalamus. *Peptides* 30(11): 2025-2030, 2009.
 - 26) Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 396(6712): 670-674, 1998.
 - 27) Mul JD, Yi CX, van den Berg SA, Ruiter M,

- Toonen PW et al. Pmch expression during early development is critical for normal energy homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298(3): E477-E488, 2010.
- 28) Chambers J, Ames RS, Bergsma D, Muir A, Fitzgerald LR et al. Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1. *Nature* 400(6741): 261-265, 1999.
- 29) Sailer AW, Sano H, Zeng Z, McDonald TP, Pan J et al. Identification and characterization of a second melanin-concentrating hormone receptor, MCH-2R. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(13): 7564-7569, 2001.
- 30) Niimi M, Takahara J, Hashimoto K, Kawanishi K. Immunohistochemical identification of corticotropin releasing factor-containing neurons projecting to the stalk-median eminence of the rat. *Peptides* 9: 589-593, 1988.
- 31) Hotta M, Shibasaki T, Arai K, Demura H. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates emotional stress-induced inhibition of food intake and behavioral changes in rats. *Brain Res* 823(1-2): 221-225, 1999.
- 32) Arase K, York DA, Shimizu H, Shargill N, Bray GA. Effects of corticotropin releasing factor on food intake and adipose tissue thermogenesis in rats. *Am J Physiol* 255: E255-E-259, 1988.
- 33) Uehara Y, Shimizu H, Ohtani K, Sato N, Mori M. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effects of leptin. *Diabetes* 47: 890-893, 1998.
- 34) Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin MH, Lewis K et al. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 378(6554): 287-292, 1995.
- 35) Reyes TM, Lewis K, Perrin MH, Kunitake KS, Vaughan J et al. Urocortin II : a member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(5): 2843-2848, 2001.
- 36) Hsu SY, Hsueh AJ. Human stresscopin and stresscopin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor. *Nat Med* 7(5): 605-611, 2001.
- 37) Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin U-8 and U-25: novel uterus stimulating and hypertensive peptides identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 130(3): 1078-1085, 1985.
- 38) Nakazato M, Hanada R, Murakami N, Date Y, Mondal MS et al. Central effects of neuromedin U in the regulation of energy homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun* 277(1): 191-194, 2000.
- 39) Haward AD, Wang R, Pong SS, Mellin TN, Strack A et al. Identification of receptors for neuromedin U and its role in feeding. *Nature* 406(6791): 70-74, 2000.
- 40) Niimi M, Murao K, Taminato T. Central administration of neuromedin U activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrine* 16(3): 201-206, 2001.
- 41) Ozaki Y, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Kanemoto K et al. Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of *c-fos* messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of rat. *Endocrinology* 143(11): 4320-4329, 2002.
- 42) Shimomura Y, Harada M, Goto M, Sugo T, Matsumoto Y et al. Identification of neuropeptide W as the endogenous ligands for orphan G-protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J Biol Chem* 277: 35826-35832, 2002.
- 43) Mondal MS, Yamaguchi H, Date Y, Shimbara T, Toshinai K et al. A role for neuropeptide W in the regulation of feeding behavior. *Endocrinology* 144:4729-4733, 2003.
- 44) Niimi M, Murao K. Neuropeptide W as a stress mediator in the hypothalamus. *Endocrine* 27:51-54, 2005.
- 45) Date Y, Mondal MS, Kageyama H, Ghamari-Langroudi M, Takenoya F et al. Neuropeptide W: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology* 151(5):2200-2210, 2010.
- 46) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994.
- 47) Strobel A, Issad T, Camion L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18(3): 213-215, 1998.
- 48) Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392(6674): 398-401, 1998.
- 49) Niimi M, Sato M, Yokote R, Tada S, Takahara J. Effects of central and peripheral injection of leptin on food intake and on brain *c-fos* expression in the

- Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat with hyperleptinemia. *J Neuroendocrinol* 11: 605-611, 1999.
- 50) Williams KW, Margatho LO, Lee CE, Choi M, Lee S et al. Segregation of acute leptin and insulin effects in distinct population of arcuate proopiomelanocortin neurons. *J Neurosci* 30(7): 2472-2479, 2010.
 - 51) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999.
 - 52) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409: 194-198, 2001.
 - 53) Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123(4): 120-128, 2002.
 - 54) Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10): 4753-4758, 2001.
 - 55) Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibasaki T, Hizuka N et al. Plasma levels of intact and degraded ghrelin, and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 89(11): 5707-5712, 2004.
 - 56) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50(4): 707-709, 2001.
 - 57) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K et al. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr J* 56:1119-1128, 2009.
 - 58) Karra E, Chandarana K, Batterham RL. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol* 587(1): 19-25, 2009.
 - 59) Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY₃₋₃₆-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 146(5): 2369-2375, 2005.
 - 60) Gantz I, Erondur N, Mallick M, Musser B, Krishna R et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY₃₋₃₆ for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 92(5): 1754-1757, 2007.
 - 61) Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T et al. Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation. *Endocrinology* 146(8): 3518-3525, 2005.

Abstract

The hypothalamus integrates hormonal, neurotransmitter, and nutrient signals and exerts homeostatic control over food intake, levels of physical, and basal energy expenditure. The adipocyte hormone leptin circulates in the blood at concentrations proportionate to the body-fat mass. Leptin accelerates intra-hypothalamic anorexic mechanisms executed by proopiomelanocortin (POMC)/cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) and corticotropin-releasing hormone (CRH), but suppresses orexigenic mechanisms promoted by neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP), galanin-like peptide (GALP), orexin, and melanin-concentrating hormone (MCH). Insulin, produced by pancreatic β cells, enters the brain in proportion to its circulating levels, contributing to reduce energy intake through the activation of catabolic pathways. Some gastrointestinal peptides may independently influence not only meal patterns but also body weight. The gastric hormone ghrelin stimulates appetite by activating the NPY/AgRP-expressing neurons in the arcuate nucleus region of the hypothalamus. The peptide YY (PYY)₃₋₃₆ and cholecystokinin (CCK), which originate from the gastrointestinal tract, inhibit appetite by inhibiting NPY/AgRP neurons and activating POMC/CART neurons in the hypothalamus via vagal pathways afferent to the nucleus tractus solitarius in the brainstem. The present work reviews the most recent insights into the complex neuroendocrine control of food intake.

受付日 2012年10月2日

受理日 2013年1月16日