

II アディポサイエンス・トランスレーショナル

③ 中枢性食欲調節のフロンティア

箕越 靖彦 *Yasuhiko Minokoshi* (生理学研究所生体機能調節研究領域生殖・内分泌系発達機構研究部門教授/
総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻)

● key words 摂食/視床下部/AgRPニューロン/報酬系/肥満

はじめに

脳は、個体全体のエネルギー状態、個々の組織の代謝状態を常にモニターし、それらの情報を統合することによって摂食を制御する。しかし、摂食調節機構の全容はまだまだ全く不明であり、われわれの知らない多くのメカニズムが複雑に調節作用を及ぼしている。摂食調節に関する最近の特筆すべき研究成果は、光刺激などの新しい手法によって、摂食や代謝調節に関わる神経回路がニューロンレベルで少しずつ解明されたことである。これらの研究手法によって、摂食に関与する神経回路を選択的に活性化あるいは不活化し、摂食行動を直接制御することが可能になった。また、摂食に関わるニューロンの活動を、細胞内カルシウムの動きとして捉えることにより、*in vivo*でモニターすることもできるようになった。興味深いことに、視床下部弓状核に存在する代表的な摂食調節ニューロン、NPY/AgRPニューロン（以下、AgRPニューロン）は、摂食を開始すると直ちに神経活動が抑制され、食物をみただけでも活動が一過性に抑制される¹⁾²⁾。このことは、これまで摂食制御に関わる一次ニューロンと捉えられてきたAgRPニューロンが、エネルギー状態だけでなく、高次脳機能の制御を受けることを示唆する。

一方、われわれは、「美味しい」食事に対してしばしば過食になる。これを、代謝恒常性を維持する機構（「homeostatic」調節）と対比して「hedonic」調節と呼ぶ³⁾。Hedonic

調節には「報酬系」を司る中脳腹側被蓋野から外側野（内側前脳束）を通り線条体（側坐核）、嗅球、辺縁系、新皮質に至るドーパミンニューロンが関与する（中脳皮質辺縁系経路）。肥満では、視床下部を中心とする「homeostatic」調節とともに、これら報酬系にも異常をきたし、摂食後にも関わらず「満腹感を得られない」という状況を作り出す。

本稿では、まず、視床下部において摂食に関わる神経回路、特に、AgRPニューロンに関する最近の研究について述べる。また、肥満に伴う視床下部の炎症、報酬系に関する最近の知見を概説する。

I. 摂食、エネルギー代謝調節に関わる神経回路

摂食調節に関わる重要な脳領域として、視床下部、脳幹、線条体、側坐核、扁桃体などがある。視床下部の中で摂食を調節する主要な視床下部神経核は、弓状核、腹内側核（ventromedial hypothalamus: VMH）、外側核（lateral hypothalamus: LH）、そして室傍核（paraventricular nucleus: PVN）である（図1）。

弓状核には、POMC（proopiomelanocortin）ニューロンとAgRPニューロンが存在し、エネルギー代謝を相反的に調節する（図1）。POMCニューロンは、レプチンやグルコースによって活性化し、 α -MSH（ α -melanocyte stimulating hormone、前駆体であるPOMCからプロセッシングを受けて産生）を分泌する。 α -MSHは、メラノコ